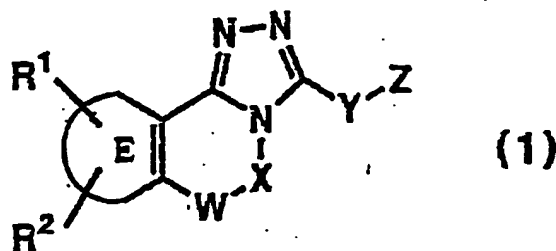




(51) 国際特許分類6 C07D 487/04, 495/14, 498/04, A61K 31/55, 31/435, 31/445, 31/495	A1	(11) 国際公開番号 WO97/03986 (43) 国際公開日 1997年2月6日 (06.02.97)
(21) 国際出願番号 PCT/JP96/02004 (22) 国際出願日 1996年7月17日 (17.07.96) (30) 優先権データ 特願平7/182814 1995年7月19日 (19.07.95) JP 特願平7/253763 1995年9月29日 (29.09.95) JP 特願平8/3055 1996年1月11日 (11.01.96) JP 特願平8/4034 1996年1月12日 (12.01.96) JP (71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 吉富製薬株式会社 (YOSHITOMI PHARMACEUTICAL INDUSTRIES, LTD.)[JP/JP] 〒541 大阪府大阪市中央区平野町二丁目6番9号 Osaka, (JP) (72) 発明者：および (75) 発明者／出願人 (米国についてのみ) 田中 寛(TANAKA, Hiroshi)[JP/JP] 大橋良孝(OHASHI, Yoshitaka)[JP/JP] 矢野和宏(YANO, Kazuhiro)[JP/JP] 〒358 埼玉県入間市小谷田3丁目7番25号 吉富製薬株式会社 創薬第一研究所内 Saitama, (JP)		黒板孝信(KUROITA, Takanobu)[JP/JP] 石渕正剛(ISHIBUCHI, Seigo)[JP/JP] 牛尾博之(USHIO, Hiroyuki)[JP/JP] 二村隆史(FUTAMURA, Takashi)[JP/JP] 〒871 福岡県築上郡吉富町大字小祝955番地 吉富製薬株式会社 創薬第二研究所内 Fukuoka, (JP) (74) 代理人 弁理士 高島 一(TAKASHIMA, Hajime) 〒541 大阪府大阪市中央区平野町三丁目3番9号 (湯木ビル) Osaka, (JP) (81) 指定国 AL, AU, BB, BG, BR, CA, CN, CU, CZ, EE, GE, HU, IL, IS, JP, KR, LK, LR, LT, LV, MG, MK, MN, MX, NO, NZ, PL, RO, SG, SI, SK, TR, TT, UA, US, UZ, VN, ARIPO特許 (KE, LS, MW, SD, SZ, UG), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), 欧州特許 (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG). 添付公開書類 国際調査報告書 補正書・説明書
(54)Title: FUSED TRIAZOLE COMPOUNDS (54)発明の名称 縮合トリアゾール化合物 (1) (57) Abstract Fused triazole compounds represented by general formula (1), optical isomers thereof, pharmaceutically acceptable salts thereof, medicinal compositions comprising the same, and radioactive fused triazole optical isomers thereof and salts thereof, wherein each symbol is as defined in the specification. The fused triazole compounds, optical isomers thereof or pharmaceutically acceptable salts thereof are D₄ receptor antagonists having a selective and potent blocking effect on the D₄ receptor. Thus, they are a useful antipsychotic agent which is efficacious against not only positive symptoms typified by hallucination, delusion, etc., characteristic to the acute state of schizophrenia but also negative symptoms such as apathy, autism, etc. Also, they are expected as an antipsychotic agent with relieved side effects, for example, extrapyramidal symptoms and endocrine abnormalities accompanying the administration of conventional antipsychotic agents having D₂ receptor antagonism. Thus the compounds are usable as a remedy for diseases such as schizophrenia. Further, the radioactive fused triazole compounds are useful as a radioligand having an affinity for the human or animal D₄ receptor.		

一般式 (1)



(式中、各記号は明細書中に定義したとおりである。)

により表される縮合トリアゾール化合物、その光学異性体、その医薬上許容しうる塩、該化合物を含有してなる医薬組成物、ならびに放射性縮合トリアゾール化合物、その光学異性体およびその塩。

本発明の縮合トリアゾール化合物、光学異性体またはその医薬上許容しうる塩は、D₁受容体に対し選択的かつ強い遮断作用を有するD₁受容体アンタゴニストであるため、精神分裂病の急性期に特徴的な幻覚、妄想などを中心とした陽性症状のみならず、感情鈍麻や無為、自閉などの陰性症状に対しても効果を示す有用な抗精神病薬である。また、D₂受容体拮抗作用を有する従来の抗精神病薬を投与した場合に見られる錐体外路症状や内分泌異常といった副作用が軽減された抗精神病薬として期待される。従って、本発明化合物は精神分裂病などの疾患の治療薬として用いることができる。また放射性縮合トリアゾール化合物は、ヒトまたは動物のD₁受容体に親和性を有するラジオリガンドとして有用である。

情報としての用途のみ

PCTに基づいて公開される国際出願をパンフレット第一頁にPCT加盟国を同定するために使用されるコード

AL	アルバニア	DE	ドイツ	LI	リヒテンシュタイン	PL	ポーランド
AM	アルメニア	DK	デンマーク	LC	セントルシア	PT	ポルトガル
AT	オーストリア	EE	エストニア	LR	セリランカ	RO	ルーマニア
AU	オーストラリア	ES	スペイン	LS	レソト	RU	ロシア連邦
AZ	アゼルバイジャン	FI	フィンランド	LT	リトアニア	SD	スーダン
BA	ボスニア・ヘルツェゴビナ	FR	フランス	LU	ルクセンブルグ	SE	スウェーデン
BB	バルバドス	GA	ガボーン	LV	ラトヴィア	SG	シンガポール
BE	ベルギー	GB	イギリス	MC	モナコ	SI	スロベニア
BF	ブルキナ・ファソ	GE	グルジア	MD	モルドヴァ共和国	SK	スロバキア
BG	ブルガリア	GR	ギリシャ	MG	マダガスカル	SN	セネガル
BJ	ベナン	HU	ハンガリー	MK	マケドニア旧ユーゴスラ	SZ	スワジランド
BR	ブラジル	IE	アイルランド		マリ	TD	チャド
BY	ベラルーシ	IL	イスラエル	ML	マリ	TG	トーゴ
CA	カナダ	IS	アイスランド	MN	モンゴル	TJ	タジキスタン
CF	中央アフリカ共和国	IT	イタリア	MR	モリタニア	TM	トルクメニスタン
CG	コンゴ	JP	日本	MW	マラウイ	TR	トルコ
CH	スイス	KE	ケニア	MX	メキシコ	TT	トリニダード・トバゴ
CI	コート・ジボアール	KG	キルギスタン	NE	ニジェール	UA	ウクライナ
CM	カメルーン	KP	朝鮮民主主義人民共和国	NL	オランダ	UG	ウガンダ
CN	中国	KR	大韓民国	NO	ノルウェー	US	アメリカ合衆国
CU	キューバ	KZ	カザフスタン	NZ	ニュージーランド	UZ	ウズベキスタン
CZ	チェコ共和国					VN	ヴィエトナム

明細書

縮合トリアゾール化合物

技術分野

本発明はドパミンD₄（以下、D₄という。以降に述べるドパミン受容体サブタイプについてもこの略法に準ずる。）受容体に親和性を有する新規な縮合トリアゾール化合物およびその放射性活性物質に関する。D₄受容体遮断薬は中枢用剤、特に抗精神病薬として医療の分野で用いられる。

背景技術

D₄受容体に親和性を有する中枢用剤について、たとえば以下のような特許出願が公開されている。国際特許出願公開WO 94/10162号、WO 94/21630号、WO 94/21626号には、D₄受容体に親和性を有する三環系ヘテロ芳香族化合物類が開示され、国際特許出願公開WO 94/21627号、WO 94/21628号、WO 94/24105号には、D₄受容体に親和性を有するインドール誘導体などが開示され、国際特許出願公開WO 94/20459号、WO 94/20497号には、D₄受容体に親和性を有するピロピリジン誘導体などが開示され、国際特許出願公開WO 94/21615号、WO 94/22839号には、D₄受容体に親和性を有するベンズイミダゾール誘導体などが開示されている。また、国際特許出願公開WO 94/10145号、WO 94/20471号には、それぞれD₄受容体に親和性を有するピラゾール誘導体およびキノロン誘導体などが開示されている。

精神分裂病を適応疾患とする抗精神病薬は、そのほとんどが脳内神経伝達物質の一つであるドパミンの受容体遮断という共通の薬理作用を有し、特に強力なD₂受容体遮断作用を示している。これらの薬物（定型抗精神病薬）は、精神分裂病の急性期に特徴的な幻覚、妄想などを中心とした陽性症状に対しては有効性を示すが、感情鈍麻や無為、自閉などの陰性症状にはほとんど効果を示さないことが指摘されている。また、急性的な投与および長期連用したときに発現する錐体外路症状（遅発性ジスキネジア、急性ジストニア、アカシジアなど）や内分泌異常

(高プロラクチン血症など)などの副作用は重大な問題となっている。

ドパミン受容体は、従来薬理学的手法によりリガンド結合の性質、アデニル酸シクラーゼへの連関形態から2つの受容体サブタイプに分類されることが認められていた[ネイチャー(Nature)第227巻、93頁(1979)]。すなわち、促進性Gタンパク質を介してアデニル酸シクラーゼを賦活してサイクリックAMPを産生するD₁受容体型と、抑制性Gタンパク質を介してアデニル酸シクラーゼを抑制し、サイクリックAMPの産生を抑制するD₂受容体型である。しかし、近年の分子生物学の革命的な発展に伴って、ドパミン受容体は5つの異なる遺伝子がクローニングされ、D₁ファミリーに属するD₁、D₅受容体と、D₂ファミリーに属するD₂、D₃、D₄受容体に分類されることが明らかになった[トレンズ・イン・ファーマコロジカル・サイエンス(Trends in Pharmacol Sci.)第15巻、264頁(1994)]。

定型抗精神病薬であるハロペリドールはD₄受容体よりD₂受容体に高い親和性を示すが、錐体外路系副作用が少なく陰性症状にも有効なクロザピンはD₂受容体よりD₄受容体に10倍高い親和性を示すことが報告されている[ネイチャー(Nature)第350巻、610頁(1991)、トレンズ・イン・ファーマコロジカル・サイエンス(Trends in Pharmacol Sci.)第15巻、264頁(1994)]。しかも、クロザピンの有効治療血漿中濃度はD₄受容体への親和性定数と相関することも報告されている[トレンズ・イン・ファーマコロジカル・サイエンス(Trends in Pharmacol Sci.)第15巻、264頁(1994)]。また、精神分裂病患者の死後脳を用いた結合試験の結果、D₄受容体が正常人に比べ6倍も増加していたとの報告もある[ネイチャー(Nature)第365巻、441頁(1993)]。したがって、D₄受容体が精神分裂病の病因、あるいは治療薬の作用部位に関わっている可能性が高いと考えられる。さらに、ドパミン受容体の脳内分布にもサブタイプ間で差が認められ、D₂受容体は線条体に最も多いのに対して、D₄受容体は情動機能を司る大脳皮質前頭葉に最も多く存在する

ことが明らかになっている。これらのことから、選択的なD₄受容体アンタゴニストは錐体外路系副作用が少なく陽性および陰性症状にも有効な抗精神病薬として期待できる。また、D₄受容体と分裂病などの疾患の病因との関連を解明するためにもD₄受容体を標的とする放射性活性物質の出現が望まれているが、これまでにそのような物質は知られていない。

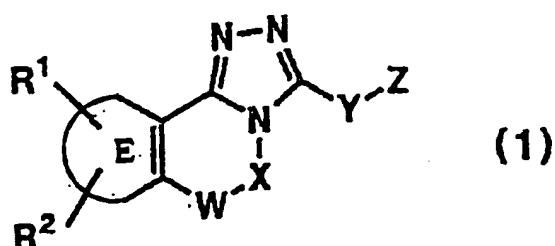
発明の開示

本発明は、D₄受容体に対して選択的で強い遮断作用を示し、従来の化合物に比べて陰性症状および陽性症状に対してより有効であり、副作用の少ない化合物を提供することおよびD₄受容体に選択的な親和性を有する放射性活性物質（ラジオリガンド）を提供することを目的とする。

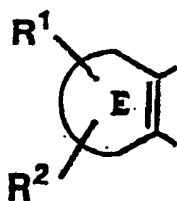
本発明者等は鋭意検討を行った結果、下記の一般式（1）により表される新規縮合トリアゾール化合物、光学異性体またはその医薬上許容しうる塩が、D₂受容体よりもD₄受容体に対し選択的かつ強い遮断作用を有することを見出し、さらに、該化合物（1）が急性期に特徴的な幻覚、妄想などを中心とした陽性症状のみならず、感情鈍麻や無為、自閉などの陰性症状に対しても効果を発揮する一方、D₂受容体拮抗作用を有する従来の抗精神病薬を投与した場合に見られる錐体外路症状や内分泌異常といった副作用が軽減された有用な抗精神病薬になり得ることを見出して、本発明の完成に至った。

すなわち、本発明は以下に示す縮合トリアゾール化合物、それを含む医薬組成物およびその用途に関する。

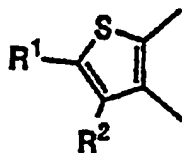
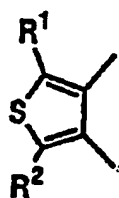
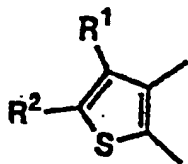
①一般式（1）



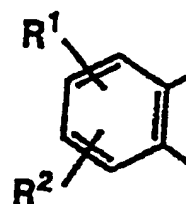
(式中、環E



は下記の式：



または



で表されるチオフェンまたはベンゼンを示し、

R^1 および R^2 は同一または異なってもよく、それぞれ水素、ハロゲン、シアノ、ニトロ、アミノ、アシルアミノ、カルバモイル、アルキルカルバモイル、アルコキシカルボニル、アシル、アルキルアミノ、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ヒドロキシ、アシルオキシ、ヒドロキシアルキル、アシルオキシアルキル、アルコキシアルキル、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルスルフィニルまたはアルキルスルホニルを示し、

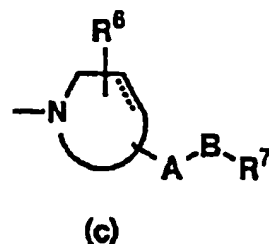
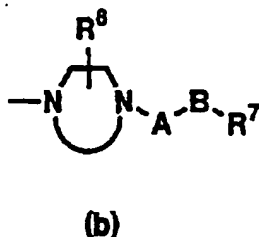
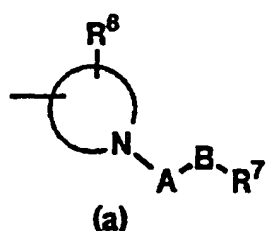
Wはメチレン、硫黄原子、SO、SO₂、酸素原子またはN- R^3 (式中、 R^3 は水素、アルキル、フェナシル、または置換基を有してもよいアリールアルキルもしくはヘテロアリールアルキルを示す。)を示し、

Xはメチレン、エチレンまたはビニレンを示し、

Yは存在しないか、または炭素数1から8個を有する直鎖または分枝鎖状アルキレン鎖を示し、

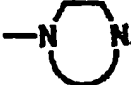
Zは-NH₂、-NHR⁴ (式中、 R^4 はアルキル、シクロアルキル、置換基を有してもよいアリールアルキル、ヘテロアリールアルキルもしくは縮合ヘテロアリールアルキル、または置換基を有してもよいアリール、ヘテロアリールもしくは縮合ヘテロアリールを示す。)、-N(R^4)(R^5) (式中、 R^5 はアルキル、シクロアルキル、置換基を有してもよいアリールアルキル、ヘテロアリールアルキルもしくは縮合ヘテロアリールアルキル、または置換基を有してもよい

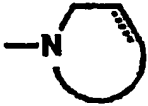
アリール、ヘテロアリールもしくは縮合ヘテロアリールを示し、 R^4 は前記と同義。)、または式 (a)、(b) もしくは (c) の環状アミン



(式中、式 (a) 中の環状アミン  は環中にさらに酸素原子を有し

ていてもよく、ピロリジン、ピペリジンまたはモルホリンを示し、式 (b) 中の

環状アミン  はピペラジンまたはホモピペラジンを示し、式

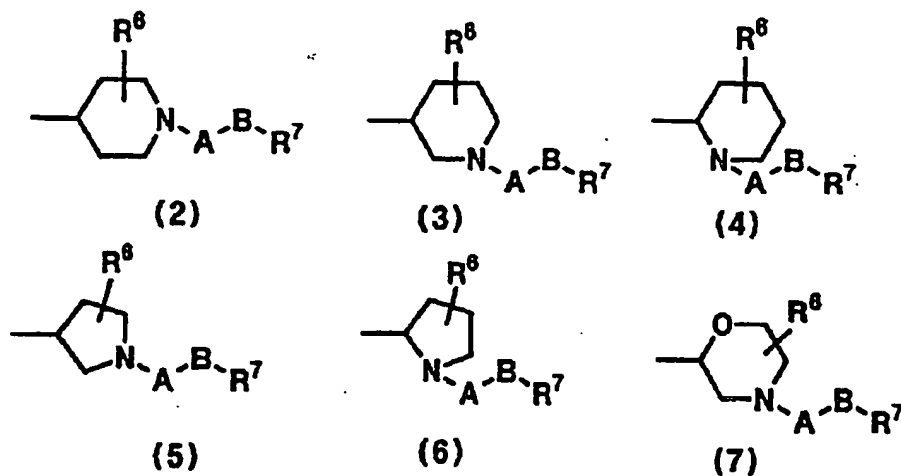
(c) 中の環状アミン  は環中にさらに酸素原子を有していてもよ

く、ピロリジン、ピペリジン、3, 6-ジヒドロ-2H-ピリジンまたはモルホリンを示し、実線と点線で表される結合は単結合または二重結合を示し、Aは存在しないか、または炭素数1から8個を有する直鎖または分枝鎖状アルキレン鎖を示し、Bは存在しないか、または硫黄原子、酸素原子、カルボニルもしくはヒドロキシメチルを示し、 R^6 は水素、ヒドロキシ、アルキルまたはアルコキシを示し、 R^7 は水素、置換基を有してもよいアリール、ヘテロアリールもしくは縮合ヘテロアリール、シクロアルキル、または置換基を有してもよいアリールアルキル、ヘテロアリールアルキルもしくは縮合ヘテロアリールアルキルを示す。)を示す。]

により表される縮合トリアゾール化合物、その光学異性体またはその医薬上許容

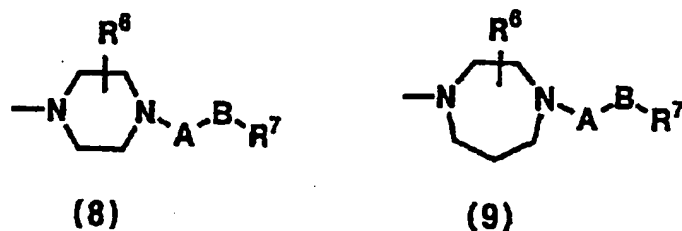
しうる塩。

②一般式(1)のZにおいて、環状アミン(a)が、下記式(2)、(3)、(4)、(5)、(6)または(7)で表される環状アミンである①記載の縮合トリアゾール化合物、その光学異性体またはその医薬上許容しうる塩。



(式中の各記号は前記と同義)

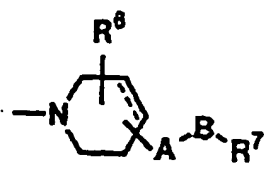
③一般式(1)のZにおいて、環状アミン(b)が、下記式(8)または(9)で表される環状アミンである①記載の縮合トリアゾール化合物、その光学異性体またはその医薬上許容しうる塩。



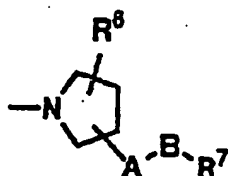
(式中の各記号は前記と同義)

④一般式(1)のZにおいて、環状アミン(c)が、下記式(10)、(11)または(12)で表される環状アミンである①記載の縮合トリアゾール化合物、

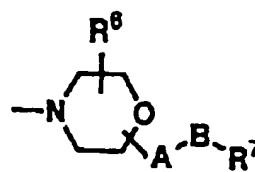
その光学異性体またはその医薬上許容しうる塩。



(10)



(11)



(12)

(式中の各記号は前記と同義)

⑤一般式(1)において、

R^1 は水素、ハロゲン、ニトロ、アミノ、アシル、アルキルアミノ、アルキルまたはアルコキシを示し；

R^2 は水素、ハロゲンまたはアルコキシを示し；

Wはメチレン、硫黄原子または酸素原子を示し；

Xはメチレン、エチレンまたはビニレンを示し；

Yは存在しないか、または炭素鎖1から3個を有する直鎖状アルキレン鎖を示し；

Zは式(a)、(b)または(c)により表される環状アミンを示す；

縮合トリアゾール化合物である①記載の縮合トリアゾール化合物、その光学異性体またはその医薬上許容しうる塩。

⑥一般式(1)において、

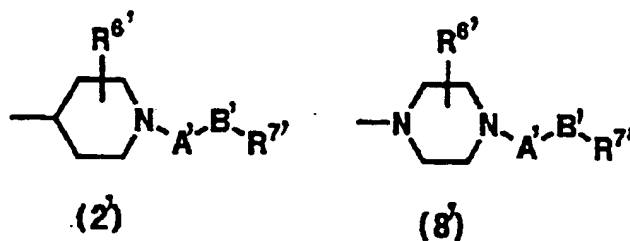
R^1 および R^2 はそれぞれ水素を示し；

Wはメチレン、硫黄原子または酸素原子を示し；

Xはメチレン、エチレンまたはビニレンを示し；

Yは存在しないか、または炭素鎖1から3個を有する直鎖状アルキレン鎖を示し；

Zは式(2')または式(8')



(式中、A' は存在しないか、または炭素数 1～4 個を有する直鎖アルキレン鎖を示し、B' は存在しないか、またはカルボニルを示し、R^{6'} は水素を示し、R^{7'} は置換基を有してもよいアリールまたはヘテロアリールを示す。)

により表される基を示す；

縮合トリアゾール化合物である①記載の縮合トリアゾール化合物、その光学異性体またはその医薬上許容しうる塩。

⑦ 3 - (1 - (2 - (4 - クロロフェニル) エチル) ピペリジン - 4 - イル) - 6, 7 - ジヒドロ - 5 H - 1, 2, 4 - トリアゾロ [3, 4 - a] [2] ベンゾアゼピン、

- 3 - (1 - (2 - (4 - クロロフェニル) エチル) ピペリジン - 4 - イル) - 5, 6 - ジヒドロ - 1, 2, 4 - トリアゾロ [4, 3 - d] [1, 4] ベンゾオキサゼピン、

3 - (2 - (4 - (4 - クロロフェニル) ピペラジン - 1 - イル) エチル) - 5, 6 - ジヒドロ - 1, 2, 4 - トリアゾロ [4, 3 - d] [1, 4] ベンゾオキサゼピン、

3 - (2 - (4 - (3 - クロロフェニル) ピペラジン - 1 - イル) エチル) - 5, 6 - ジヒドロ - 1, 2, 4 - トリアゾロ [4, 3 - d] [1, 4] ベンゾオキサゼピン、

3 - (3 - (4 - (4 - クロロフェニル) ピペラジン - 1 - イル) プロピル) - 5, 6 - ジヒドロ - 1, 2, 4 - トリアゾロ [4, 3 - d] [1, 4] ベンゾ

オキサゼピン、

3-(1-(2-(4-クロロフェニル)エチル)ピペリジン-4-イル)-1, 2, 4-トリアゾロ[4, 3-d][1, 4]ベンゾオキサゼピン、

3-(1-(2-(4-クロロフェニル)エチル)ピペリジン-4-イル)-5, 6-ジヒドロ-1, 2, 4-トリアゾロ[4, 3-d][1, 4]ベンゾチアゼピン、

3-(1-(2-(4-クロロフェニル)エチル)ピペリジン-4-イル)-5, 6-ジヒドロ-1, 2, 4-トリアゾロ[4, 3-a]イソキノリン、

3-(1-(2-(4-クロロフェニル)エチル)ピペリジン-4-イル)-5, 6-ジヒドロ-1, 2, 4-トリアゾロ[4, 3-d][1, 4]ベンゾチアゼピン 7, 7-ジオキシド、

5, 6-ジヒドロ-3-(2-(4-フェニルピペリジン-1-イル)エチル)-1, 2, 4-トリアゾロ[4, 3-d][1, 4]ベンゾオキサゼピン、

3-(2-(4-(6-フルオロベンゾ[d]イソキサゾール-3-イル)ピペリジン-1-イル)エチル)-5, 6-ジヒドロ-1, 2, 4-トリアゾロ[4, 3-d][1, 4]ベンゾオキサゼピン、

-5, 6-ジヒドロ-3-(2-(3, 6-ジヒドロ-4-(2-ナフチル)-2H-ピリジン-1-イル)エチル)-1, 2, 4-トリアゾロ[4, 3-d][1, 4]ベンゾオキサゼピン、および

3-(2-(4-(4-クロロフェニル)ピペラジン-1-イル)エチル)-1, 2, 4-トリアゾロ[4, 3-d][1, 4]ベンゾオキサゼピンから選ばれる①記載の縮合トリアゾール化合物またはその医薬上許容しうる塩。

⑧ 6, 7-ジヒドロ-3-(1-(2-(4-クロロフェニル)エチル)ピペリジン-4-イル)-5H-チエノ[3, 2-c]-1, 2, 4-トリアゾロ[4, 3-a]アゼピン、

9-クロロ-6, 7-ジヒドロ-3-(1-(2-(4-クロロフェニル)エチル)ピペリジン-4-イル)-5H-チエノ[3, 2-c]-1, 2, 4-ト

リアゾロ〔4, 3-a〕アゼピン、

6, 7-ジヒドロ-3-(1-(2-(2-ナフチル)エチル)ピペリジン-4-イル)-5H-チエノ〔3, 2-c〕-1, 2, 4-トリアゾロ〔4, 3-a〕アゼピン、

3-(1-(2-(2-ナフチル)エチル)ピペリジン-4-イル)-5, 6-ジヒドロチエノ〔3, 2-f〕-1, 2, 4-トリアゾロ〔4, 3-d〕〔1, 4〕チアゼピン、

3-(1-(2-(4-クロロフェニル)エチル)ピペリジン-4-イル)-5, 6-ジヒドロチエノ〔3, 2-f〕-1, 2, 4-トリアゾロ〔4, 3-d〕〔1, 4〕チアゼピン、

6, 7-ジヒドロ-3-(1-(4-(4-フルオロフェニル)-4-オキソブチル)ピペリジン-4-イル)-5H-チエノ〔3, 2-c〕-1, 2, 4-トリアゾロ〔4, 3-a〕アゼピン、

3-(1-(4-(4-フルオロフェニル)-4-オキソブチル)ピペリジン-4-イル)-5, 6-ジヒドロチエノ〔3, 2-f〕-1, 2, 4-トリアゾロ〔4, 3-d〕〔1, 4〕チアゼピン、

5, 6-ジヒドロ-3-(1-(2-(4-クロロフェニル)エチル)ピペリジン-4-イル)チエノ〔2, 3-f〕-1, 2, 4-トリアゾロ〔4, 3-d〕〔1, 4〕オキサゼピン、

5, 6-ジヒドロ-3-(1-(2-(2-ナフチル)エチル)ピペリジン-4-イル)チエノ〔2, 3-f〕-1, 2, 4-トリアゾロ〔4, 3-d〕〔1, 4〕オキサゼピン、

5, 6-ジヒドロ-3-(1-(4-(4-フルオロフェニル)-4-オキソブチル)ピペリジン-4-イル)チエノ〔2, 3-f〕-1, 2, 4-トリアゾロ〔4, 3-d〕〔1, 4〕オキサゼピン

6, 7-ジヒドロ-3-(2-(4-(4-クロロフェニル)ピペラジン-1-イル)エチル)-5H-チエノ〔3, 2-c〕-1, 2, 4-トリアゾロ〔4,

3-a) アゼピン、

6, 7-ジヒドロ-3-(3-(4-(4-クロロフェニル)ピペラジン-1-イル)プロピル)-5H-チエノ〔3, 2-c〕-1, 2, 4-トリアゾロ〔4, 3-a〕アゼピン、および

3-(2-(4-(4-クロロフェニル)ピペラジン-1-イル)エチル)-5, 6-ジヒドロチエノ〔3, 2-f〕-1, 2, 4-トリアゾロ〔4, 3-d〕〔1, 4〕チアゼピンから選ばれる①記載の縮合トリアゾール化合物またはその医薬上許容しうる塩。

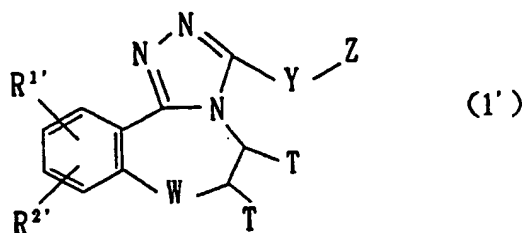
⑨①記載の縮合トリアゾール化合物、その光学異性体またはその医薬上許容しうる塩と製薬上許容しうる担体とを含む医薬組成物。

⑩①記載の縮合トリアゾール化合物、その光学異性体またはその医薬上許容しうる塩を含む医薬。

⑪抗精神病薬である⑩記載の医薬。

また、本発明は一般式(1')で表される放射性縮合トリアゾール化合物およびその用途に関する。

⑫一般式(1')



〔式中、 $R^{1'}$ および $R^{2'}$ は同一または異なっていてもよく、それぞれ水素、ハロゲン、シアノ、ニトロ、アミノ、アシルアミノ、カルバモイル、アルキルカルバモイル、アルコキシカルボニル、アシル、アルキルアミノ、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ヒドロキシ、アシルオキシ、ヒドロキシアルキル、アシルオキシアルキル、アルコキシアルキル、アルキル、アルケニル、アルキニルまたはアルコキシを示し、

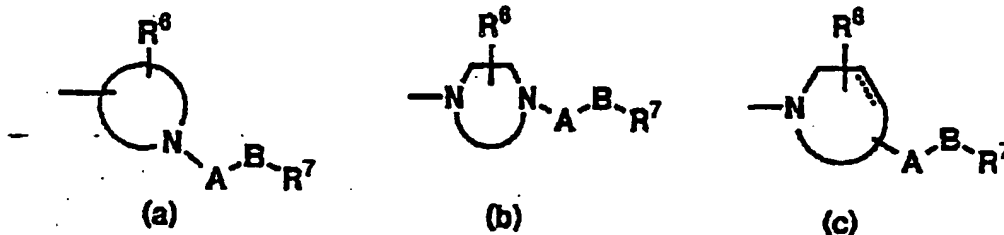
Wはメチレン、酸素原子または $N-R^3$ (式中、 R^3 は水素、アルキル、フェ

ナシル、または置換基を有してもよいアリールアルキルもしくはヘテロアリールアルキルを示す。)を示し、

Tはトリチウムを示し、

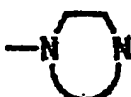
Yは存在しないか、または炭素数1から8個を有する直鎖または分枝鎖状アルキレン鎖を示し、

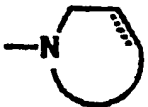
Zは $-NH_2$ 、 $-NHR^4$ (式中、 R^4 はアルキル、シクロアルキル、置換基を有してもよいアリールアルキル、ヘテロアリールアルキルもしくは縮合ヘテロアリールアルキル、または置換基を有してもよいアリール、ヘテロアリールもしくは縮合ヘテロアリールを示す。)、 $-N(R^4)(R^5)$ (式中、 R^5 はアルキル、シクロアルキル、置換基を有してもよいアリールアルキル、ヘテロアリールアルキルもしくは縮合ヘテロアリールアルキル、または置換基を有してもよいアリール、ヘテロアリールもしくは縮合ヘテロアリールを示し、 R^4 は前記と同義。)、または式(a)、(b)もしくは式(c)の環状アミン



(式中、式(a)中の環状アミン  は環中にさらに酸素原子を有し

ていてもよく、ピロリジン、ピペリジンまたはモルホリンを示し、式(b)中の

環状アミン  はピペラジンまたはホモピペラジンを示し、式(c)

中の環状アミン  は環中にさらに酸素原子を有していてもよく、ピ

ロリジン、ピペリジン、3, 6-ジヒドロ-2H-ピリジンまたはモルホリンを示し、実線と点線で表される結合は単結合または二重結合を示し、Aは存在しないか、または炭素数1から8個を有する直鎖または分枝鎖状アルキレン鎖を示し、Bは存在しないか、または硫黄原子、酸素原子、カルボニルもしくはヒドロキシメチルを示し、R⁶ は水素、ヒドロキシ、アルキルまたはアルコキシを示し、R⁷ は水素、置換基を有してもよいアリール、ヘテロアリールもしくは縮合ヘテロアリール、シクロアルキル、または置換基を有してもよいアリールアルキル、ヘテロアリールアルキルもしくは縮合ヘテロアリールアルキルを示す。)を示す。)により表される放射性縮合トリアゾール化合物、その光学異性体またはその塩。

⑬ 3-(2-(4-(4-クロロフェニル)ピペラジン-1-イル)エチル)-5, 6-ジトリチウム-1, 2, 4-トリアゾロ〔4, 3-d〕〔1, 4〕ベンゾオキサゼピンである⑫記載の放射性縮合トリアゾール化合物またはその塩。

⑭ ⑫記載の放射性縮合トリアゾール化合物またはその塩からなるD₄受容体リガンド。

⑮ ⑫記載の放射性縮合トリアゾール化合物またはその塩を用いることを特徴とするヒトまたは動物のD₄受容体を標識する方法。

本明細書で使用する各記号を以下に説明する。

上記一般式(1)および(1')に関し、R¹、R²、R^{1'}およびR^{2'}におけるハロゲンとは塩素、臭素、フッ素、ヨウ素を意味する。アシルアミノとはアセチルアミノ、ベンゾイルアミノ、シクロヘキシルカルボニルアミノ、シクロプロピルカルボニルアミノなどを示し、アシル部位としては炭素数2~5のアルカノイル、ベンゾイル、ナフトイルなどのアロイル、炭素数3~6のシクロヘキシルカルボニルが好ましい。アルキルカルバモイルとはメチルカルバモイル、エチルカルバモイル、プロピルカルバモイル、ブチルカルバモイル、ジメチルカルバ

モイル、ジエチルカルバモイルなど、アルキル部位の炭素数は1～4個が好ましく、該アルキル基が窒素原子に1～2個置換している。アルコキシカルボニルとはメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、第3級ブトキシカルボニルなどを示し、アルコキシ部位の炭素数は1～4個が好ましい。アシルとはホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、ペンタノイル、ヘキサノイル、オクタノイルなどを示し、炭素数1～8個のアルカノイル、ベンゾイル、ナフトイルなどのアロイルおよびニコチノイル、テノイル、フロイルなどのヘテロアリアルカルボニルが好ましい。アルキルアミノとはメチルアミノ、ジメチルアミノ、エチルアミノ、ジエチルアミノ、プロピルアミノ、ジプロピルアミノなどを示し、アルキル部位の炭素数は1～4個が好ましく、該アルキル基がアミノ基に1～2個置換している。アミノアルキルとはアミノメチル、2-アミノエチル、3-アミノプロピル、4-アミノブチルなどを示し、アルキル部位の炭素数は1～4個が好ましい。アルキルアミノアルキルとはメチルアミノメチル、ジメチルアミノメチル、2-(メチルアミノ)エチル、2-(ジメチルアミノ)エチルなどを示し、アルキル部位の炭素数は1～4個が好ましい。アシルオキシとはアセチルオキシ、プロピオニルオキシ、ブチリルオキシ、ベンゾイルオキシなどを示し、アシル部位は炭素数2～5のアルカノイル、が好ましい。ヒドロキシアルキルとはヒドロキシメチル、1-または2-ヒドロキシエチル、1-、2-または3-ヒドロキシプロピルなどを示し、アルキル部位の炭素数は1～4個が好ましい。アシルオキシアルキルとはアセトキシメチル、2-アセトキシエチル、3-アセトキシプロピル、プロピオニルオキシメチルなどを示し、アシル部位は炭素数2～5のアルカノイル、が好ましい。アルコキシアルキルとはメトキシメチル、エトキシメチル、プロポキシメチル、イソプロポキシメチル、ブトキシメチル、2-メトキシエチル、2-エトキシエチル、3-メトキシプロピルなどを示し、炭素数1～4個のアルコキシが置換している炭素数1～4個のアルキルが好ましい。アルキルとはメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、第3級

ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、デシル、ヘキサデシル、オクタデシルなどを示し、炭素数1～4個のアルキルが好ましい。アルケニルとはビニル、1-プロペニル、イソプロペニルなどを示し、炭素数2～3個が好ましい。アルキニルとはエチニルなどを示し、炭素数2～3個が好ましい。アルコキシとはメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、第3級ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ、ヘプチルオキシ、オクチルオキシなどを示し、炭素数1～4個のアルコキシが好ましい。

R^1 、 R^2 中のアルキルチオとは、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオなどを示し、アルキル部位は炭素数1～4個が好ましい。アルキルスルフィニルとはメチルスルフィニル、エチルスルフィニル、プロピルスルフィニル、イソプロピルスルフィニル、ブチルスルフィニルなどを示し、アルキル部位は炭素数1～4個が好ましい。アルキルスルホニルとはメチルスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニル、イソプロピルスルホニル、ブチルスルホニルなどを示し、アルキル部位は炭素数1～4個が好ましい。

R^3 におけるアルキルとしては R^1 、 R^2 、 $R^{1'}$ および $R^{2'}$ におけるアルキルと同様なものを挙げることができる。アリールアルキルとはベンジル、1-フェニルエチル、2-フェニルエチル、3-フェニルプロピル、4-フェニルブチル、ナフチルメチル、2-ナフチルメチル、3-ナフチルプロピル、4-ナフチルブチル、ジフェニルメチルなどを示し、アリール部位としてはフェニル、ナフチルが、アルキル部位の炭素数は1～4個が好ましい。ヘテロアリールアルキルとはピリジルメチル、ピリジリエチル、フリルメチル、フリリエチル、チエニルメチル、チエニリエチルなどを示し、ヘテロアリールはピリジル、フリル、チエニルが、アルキル部位の炭素数は1～4個が好ましい。アリールアルキルおよびヘテロアリールアルキルの置換基としては、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素などのハロゲン、トリフルオロメチルなどのハロアルキル、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、第3級ブチルなどのアルキル、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、第3級ブトキ

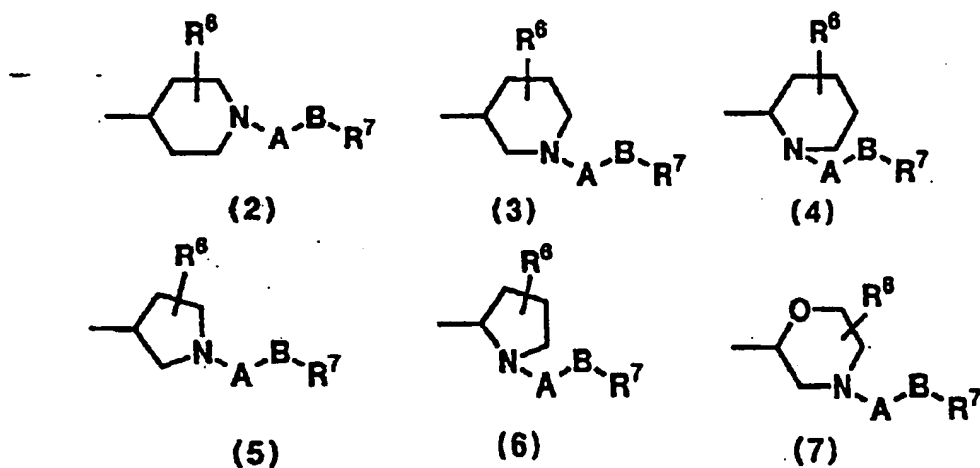
シ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ、ヘプチルオキシ、オクチルオキシなどのアルコキシが示される。

Yにおける炭素数1から8個を有する直鎖または分枝鎖状アルキレン鎖とは、メチレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン、ペンタメチレン、ヘキサメチレン、ヘプタメチレン、オクタメチレン、メチルメチレン、ジメチルメチレン、1-メチルエチレン、2-メチルエチレン、1, 1-ジメチルエチレン、2, 2-ジメチルエチレン、エチルメチレン、ジエチルメチレン、1-エチルエチレン、2-エチルエチレン、1-メチルトリメチレン、2-メチルトリメチレン、3-メチルトリメチレンなどが挙げられ、メチレンまたはエチレンが好ましい。

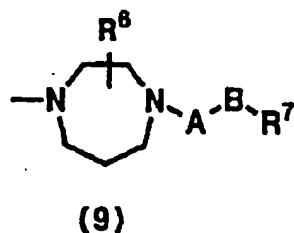
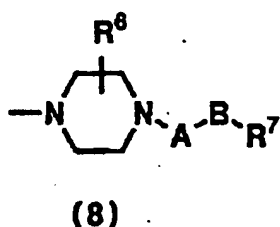
R⁴ およびR⁵ におけるアルキルとは、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、第3級ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、デシル、ヘキサデシル、オクタデシルなどを示し、好ましい炭素数は1~4個である。シクロアルキルとはシクロプロピル、シクロペンチル、シクロヘキシルなどを示し、好ましい炭素数は3~6個である。アリールアルキルとはベンジル、1-フェニルエチル、2-フェニルエチル、3-フェニルプロピル、4-フェニルブチル、1-ナフチルメチル、2-ナフチルメチル、3-ナフチルプロピル、4-ナフチルブチル、ジフェニルメチルなどを示し、アリール部位としてはフェニル、ナフチルが、アルキル部位の炭素数は1~4個が好ましい。ヘテロアリールアルキルとはピリジルメチル、2-ピリジリエチル、フリルメチル、2-フリリエチル、チエニルメチル、2-チエニリエチルなどを示し、ヘテロアリールはピリジル、フリル、チエニルが、アルキル部位の炭素数は1~4個が好ましい。アリールとはフェニル、ナフチル、2-インダニルなどを示し、フェニルが好ましい。ヘテロアリールとはピリジル、フリル、チエニル、ピリミジルなどを示し、ピリジル、ピリミジニルが好ましい。縮合ヘテロアリールとは、1, 4-ベンゾジオキサソ-2-イル、6-アセチル-3-エチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[2, 3-c]ピリジン-2-イル、1, 2-ベンゾイソキサゾール-3-イル、1, 2-ベンゾイソチアゾール-3-イル、インドール

-3-イル、ベンゾ[b]フラン-3-イル、ベンゾ[b]チオフェン-3-イルなどを示し、1,2-ベンゾイソキサゾール-3-イルが好ましい。縮合ヘテロアリアルアルキルとは、インドール-3-イルメチル、2-(インドール-3-イル)エチル、3-(インドール-3-イル)プロピル、ベンゾ[b]フラン-3-イルメチル、2-(ベンゾ[b]フラン-3-イル)エチル、ベンゾ[b]チオフェン-3-イルメチル、2-(ベンゾ[b]チオフェン-3-イル)エチルなどを示し、ベンゾ[b]フラン-3-イルメチル、ベンゾ[b]チオフェン-3-イルメチルが好ましい。これらの置換基としては、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素のハロゲン、トリフルオロメチルなどのハロアルキル、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、第3級ブチルなどのアルキル、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、第3級ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ、ヘプチルオキシ、オクチルオキシなどのアルコキシ、ヒドロキシ、ニトロ、アミノ、メチルアミノ、ジメチルアミノなどが挙げられる。

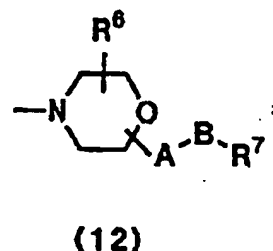
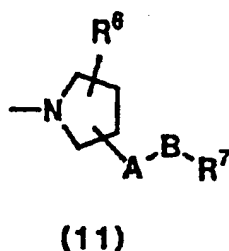
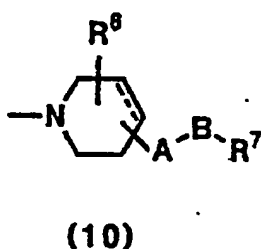
Zにおける式(a)の環状アミンとしては次のものが挙げられる。



式(b)の環状アミンとしては次のものが挙げられる。



式(c)の環状アミンとしては次のものが挙げられる。



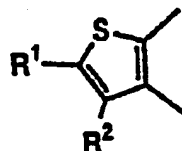
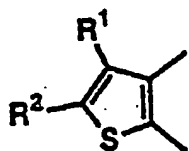
Aにおける炭素数1から8個を有する直鎖または分枝鎖状アルキレン鎖とは、メチレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン、ペンタメチレン、ヘキサメチレン、ヘプタメチレン、オクタメチレン、メチルメチレン、ジメチルメチレン、1-メチルエチレン、2-メチルエチレン、1, 1-ジメチルエチレン、2, 2-ジメチルエチレン、エチルメチレン、ジエチルメチレン、1-エチルエチレン、2-エチルエチレン、1-メチルトリメチレン、2-メチルトリメチレン、3-メチルトリメチレンなどが挙げられ、メチレンまたはエチレンが好ましい。

R⁶におけるアルキルとはメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、第3級ブチルなどが挙げられ、炭素数1~4のアルキルが好ましい。アルコキシとはメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、第3級ブトキシなどが挙げられ、炭素数1~4のアルコキシが好ましい。

R⁷における置換基を有してもよいアリール、ヘテロアリールもしくは縮合ヘテロアリール、シクロアルキル、置換基を有してもよいアリールアルキル、ヘテ

ロアリアルアルキルもしくは縮合ヘテロアリアルアルキルとは、 R^4 および R^5 の場合と同様なものを挙げるができる。これらは置換基を有していても良く、置換基としては、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素のハロゲン、トリフルオロメチルなどのハロアルキル、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、第3級ブチルなどのアルキル、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、第3級ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ、ヘプチルオキシ、オクチルオキシなどのアルコキシ、ヒドロキシ、ニトロ、アミノ、メチルアミノ、ジメチルアミノ、アルキルスルホニル（メチルスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニル、ブチルスルホニルなど）、 $-SO_2N(R_a)(R_b)$ 基（式中、 R_a 、 R_b は同一または異なって、水素、またはメチル、エチル、プロピル、ブチル、イソプロピル、イソブチルなどのアルキルを示す）などが挙げられる。

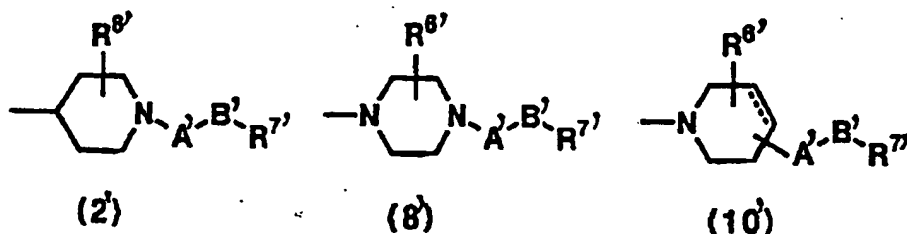
また、一般式（1）において、環Eとしてはベンゼン環および



で表されるチオフェン環が好ましく、チオフェン環としては特に前者が好ましい。

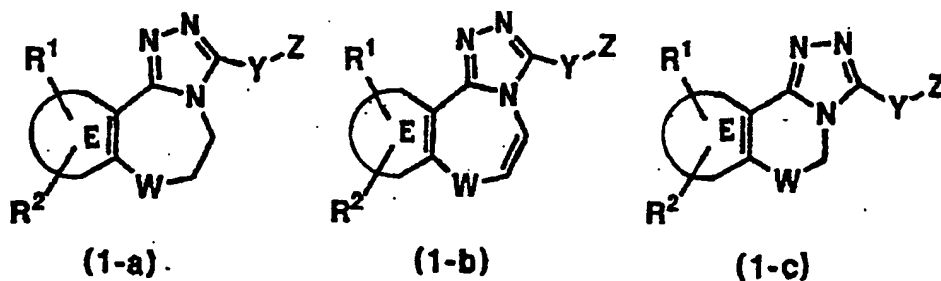
一般式（1）、（1'）において、 R^1 および $R^{1'}$ としては水素、ハロゲン、ニトロ、アミノ、アシル（アセチル、プロピオニルなど）、アルキルアミノ（メチルアミノ、エチルアミノなど）、アルキル（メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチルなど）またはアルコキシ（メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシなど）が好ましく、 R^2 は水素、ハロゲンまたはアルコキシ（メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシなど）が好ましい。特に好ましくは、 R^1 および R^2 、 $R^{1'}$ および $R^{2'}$ がともに水素である。Wはメチレン、硫黄原子または酸素原子が好ましく、特に酸素原子が好ましい。 $-Y-Z$ としては、Yは存在しないかまたは炭素数1～4個の直鎖アルキレン鎖で、Zは式（a）、（b）または（c）により表される環状アミンが好まし

い。また、式 (a) の環状アミンのうち式 (2'), 式 (b) の環状アミンのうち式 (8'), 式 (c) の環状アミンのうち式 (10')



(式中、実線と点線で表される結合は単結合または二重結合を示し、A' は存在しないか、または炭素鎖 1~4 個を有する直鎖アルキレン鎖を示し、B' は存在しないか、またはカルボニルを示し、R^{8'} は水素を示し、R^{7'} は置換基を有してもよいアリール、ヘテロアリールまたは縮合ヘテロアリールを示す。) で表される基が特に好ましい。ここで、R^{7'} におけるアリールとしてはフェニル、ナフチル、あるいはハロゲン、メチル、トリフルオロメチル、メトキシ、ニトロ、アミノ、メチルアミノなどの置換基 1~2 個を有するフェニルが挙げられ、ヘテロアリールとしてはチエニルなどが挙げられる。縮合ヘテロアリールとしてはハロゲン、メチル、トリフルオロメチル、メトキシなどの置換基を 1~3 個有する 1, 2-ベンゾイソキサゾール-3-イル、ベンゾ [b] フラン-3-イル、1, 4-ベンゾジオキサソ-2-イル、6-アセチル-2-エチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ [2, 3-c] ピリジン-3-イルなどが挙げられる。

なお一般式 (1) は X の定義に応じて下記の 3 態様の化合物を包含する。



(式中の各記号は前記と同義)

一般式 (1) の好ましい化合物として、

3-(1-(2-(4-クロロフェニル)エチル)ピペリジン-4-イル)-
6,7-ジヒドロ-5H-1,2,4-トリアゾロ[3,4-a][2]ベンゾ
アゼピン、

3-(1-(2-(4-クロロフェニル)エチル)ピペリジン-4-イル)-
5,6-ジヒドロ-1,2,4-トリアゾロ[4,3-d][1,4]ベンゾオ
キサゼピン、

3-(2-(4-(4-クロロフェニル)ピペラジン-1-イル)エチル)-
5,6-ジヒドロ-1,2,4-トリアゾロ[4,3-d][1,4]ベンゾオ
キサゼピン、

3-(2-(4-(3-クロロフェニル)ピペラジン-1-イル)エチル)-
5,6-ジヒドロ-1,2,4-トリアゾロ[4,3-d][1,4]ベンゾオ
キサゼピン、

3-(3-(4-(4-クロロフェニル)ピペラジン-1-イル)プロピル)-
5,6-ジヒドロ-1,2,4-トリアゾロ[4,3-d][1,4]ベンゾ
オキサゼピン、

3-(1-(2-(4-クロロフェニル)エチル)ピペリジン-4-イル)-
1,2,4-トリアゾロ[4,3-d][1,4]ベンゾオキサゼピン、

3-(1-(2-(4-クロロフェニル)エチル)ピペリジン-4-イル)-
5,6-ジヒドロ-1,2,4-トリアゾロ[4,3-d][1,4]ベンゾチ
アゼピン、

3-(1-(2-(4-クロロフェニル)エチル)ピペリジン-4-イル)-
5,6-ジヒドロ-1,2,4-トリアゾロ[4,3-a]イソキノリン、

3-(1-(2-(4-クロロフェニル)エチル)ピペリジン-4-イル)-
5,6-ジヒドロ-1,2,4-トリアゾロ[4,3-d][1,4]ベンゾチ
アゼピン 7,7-ジオキシド、

5,6-ジヒドロ-3-(2-(4-フェニルピペリジン-1-イル)エチル)-
1,2,4-トリアゾロ[4,3-d][1,4]ベンゾオキサゼピン、

3-(2-(4-(6-フルオロベンゾ[d]イソキサゾール-3-イル)ピペリジン-1-イル)エチル)-5,6-ジヒドロ-1,2,4-トリアゾロ-[4,3-d][1,4]ベンゾオキサゼピン、

5,6-ジヒドロ-3-(2-(3,6-ジヒドロ-4-(2-ナフチル)-2H-ピリジン-1-イル)エチル)-1,2,4-トリアゾロ-[4,3-d][1,4]ベンゾオキサゼピン、および

3-(2-(4-(4-クロロフェニル)ピペラジン-1-イル)エチル)-1,2,4-トリアゾロ-[4,3-d][1,4]ベンゾオキサゼピンから選ばれる化合物またはその医薬上許容しうる塩が挙げられる。

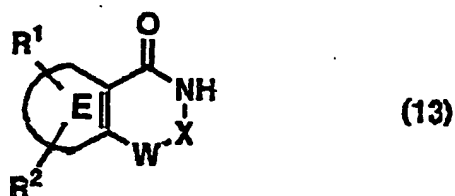
一般式(1)の化合物の医薬上許容しうる塩としては、無機酸(塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸、硝酸など)または有機酸(酢酸、プロピオン酸、コハク酸、グリコール酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、マレイン酸、フマル酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、カンファースルホン酸、アスコルビン酸など)との酸付加塩が挙げられる。

一般式(1)の化合物およびその医薬上許容しうる塩は水和物あるいは溶媒和物の形で存在することもあるので、これらの水和物、溶媒和物もまた本発明に包含される。また一般式(1)の化合物が不斉原子を有する場合には少なくとも2種類の光学異性体が存在する。これらの光学異性体およびそのラセミ体は本発明に包含される。

一般式(1)の化合物および一般式(1)に含まれる本発明化合物は次の方法(1)~(18)によって合成することができる。

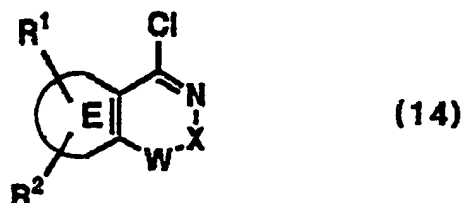
方法(1)

日本化学雑誌 第83巻第3号343-347頁(1962年)、ケミカルアブストラクツ 第69巻18565x(1968年)、米国特許第4,735,940号、国際特許出願公開WO93/13105号公報などに記載の方法によって得られる一般式(13)



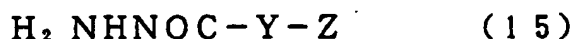
(式中、各記号は前記と同義である。)

により表される化合物を適当な溶媒（ベンゼン、トルエン、キシレンまたはこれらの任意の混合溶媒など）中、塩素化剤（五塩化リン、三塩化リン、オキシ塩化リンなど）と室温または溶媒の還流温度で1～24時間反応させることにより、一般式（14）



(式中、各記号は前記と同義である。)

により示される化合物が得られる。この化合物を適当な溶媒（メタノール、エタノール、ブタノール、エチレングリコール、N-メチル-2-ピロリドン、1,3-ジメチル-2-イミダゾリジノンまたはこれらの任意の混合溶媒など）中、一般式（15）



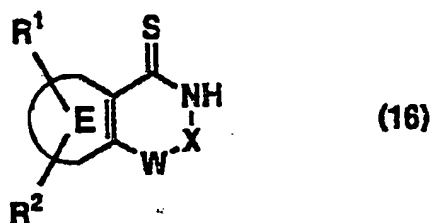
(式中、各記号は前記と同義である。)

により表される化合物の存在下、室温から200℃で1～24時間反応させることにより、一般式（1）の化合物が得られる。

方法（2）

一般式（13）の化合物を適当な溶媒（ベンゼン、トルエン、キシレンまたはこれらの任意の混合溶媒など）中、チオン化剤、たとえば五硫化リン、Lawesson試薬〔2,4-ビス（4-メトキシフェニル）-1,3-ジチア-2,4-ジホスフェタン-2,4-ジスルフィド〕などと、室温または溶媒の還流温

度で1～24時間反応させることにより一般式(16)

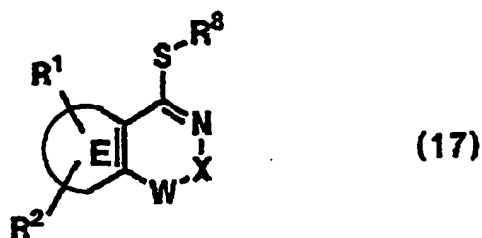


(式中、各記号は前記と同義である。)

により表される化合物が得られる。この化合物を適当な溶媒(メタノール、エタノール、ブタノール、エチレングリコール、N-メチル-2-ピロリドン、1,3-ジメチル-2-イミダゾリジノンまたはこれらの任意の混合溶媒など)中、一般式(15)により表される化合物の存在下、室温から200℃で1～24時間反応させることにより、一般式(1)の化合物が得られる。

方法(3)

一般式(16)の化合物を、反応を阻害しない適当な溶媒(テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジオキサン、水またはこれらの混合溶媒など)中、塩化ベンジル、塩化p-ニトロベンジル、ヨウ化メチルなどと、水酸化カリウム、カリウム第3級ブトキシドなどの塩基の存在下、室温または溶媒の還流温度で1～24時間反応させることにより、一般式(17)

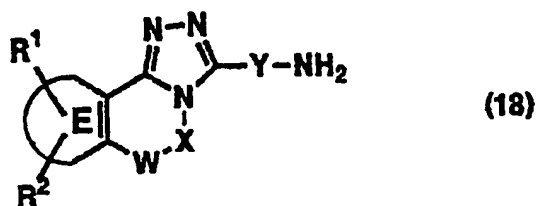


(式中、R⁸ はメチル、ベンジル、p-ニトロベンジルなどを示し、他の各記号は前記と同義である。)

により表される化合物が得られる。この化合物を適当な溶媒（メタノール、エタノール、ブタノール、エチレングリコール、N-メチル-2-ピロリドン、1,3-ジメチル-2-イミダゾリジノンまたはこれらの任意の混合溶媒など）中、一般式（15）で表される化合物と室温または溶媒の還流温度で1～24時間反応させることにより、一般式（1）の化合物が得られる。

方法（4）

一般式（18）

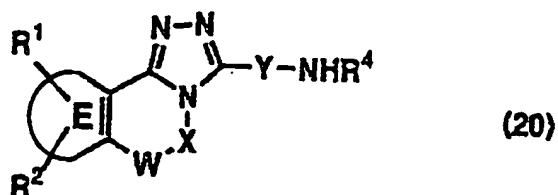


（式中、各記号は前記と同義である。）

により表される化合物またはその酸付加塩、たとえば塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、シュウ酸塩などを、反応を阻害しない適当な溶媒（塩化メチレン、クロロホルム、ジクロロエタン、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、N,N-ジメチルホルムアミドまたはこれらの任意の混合溶媒など）中、一般式（19）



（式中、 G^1 は塩素、臭素、ヨウ素、メタンスルホニルオキシ、p-トルエンスルホニルオキシ、トリフルオロメタンスルホニルオキシなどを示し、 R^4 は前記と同義である。）により表される化合物と、トリエチルアミン、ピリジン、ジメチルアミノピリジンなどの塩基の存在下、氷冷下または室温で1～24時間反応させることにより、一般式（20）



(式中、各記号は前記と同義である。)

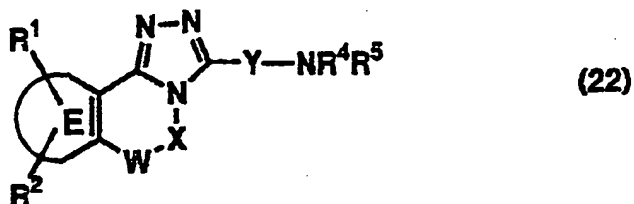
により表される化合物が得られる。

方法(5)

一般式(20)の化合物またはその酸付加塩、たとえば塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、シュウ酸塩などを、反応を阻害しない適当な溶媒(塩化メチレン、クロロホルム、ジクロロエタン、ジエチルエーテルまたはこれら任意の混合溶媒など)中、一般式(21)



(式中、 G^2 は塩素、臭素、ヨウ素、メタンスルホニルオキシ、p-トルエンスルホニルオキシ、トリフルオロメタンスルホニルオキシなどを示し、 R^5 は前記と同義である。)により表される化合物と、トリエチルアミン、ピリジン、ジメチルアミノピリジンなどの塩基の存在下、氷冷下または室温で1~24時間反応させることにより、一般式(22)

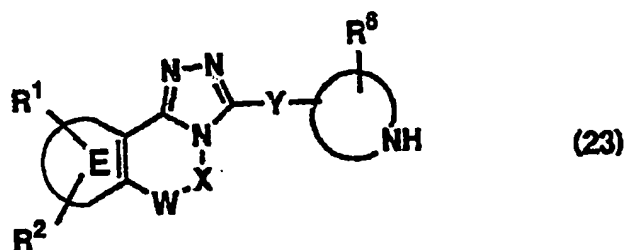


(式中、各記号は前記と同義である。)

により表される化合物が得られる。

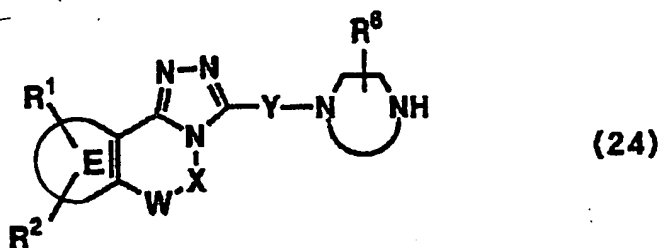
方法 6

一般式 (23)



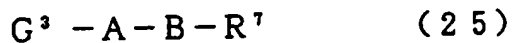
(式中、各記号は前記と同義である。)

により表される化合物または一般式 (24)



(式中、各記号は前記と同義である。)

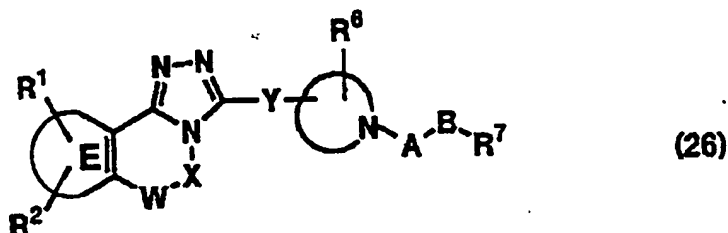
により表される化合物またはその酸付加塩、たとえば塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、シュウ酸塩などを、反応を阻害しない適当な溶媒（塩化メチレン、クロロホルム、ジクロロエタン、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、N, N-ジメチルホルムアミドまたはこれらの任意の混合溶媒など）中、一般式 (25)



(式中、 G^3 は塩素、臭素、ヨウ素、メタンスルホニルオキシ、p-トルエンス

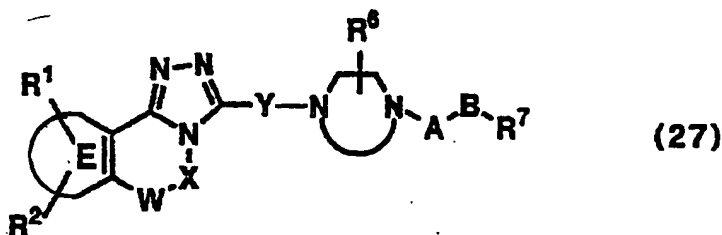
ルホニルオキシ、トリフルオロメタンスルホニルオキシなどを示し、他の各記号は前記と同義である。)

により表される化合物と、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、トリエチルアミン、ピリジンあるいはジメチルアミノピリジンなどの塩基の存在下、氷冷下または室温で1～24時間反応させることにより、一般式(26)



(式中、各記号は前記と同義である。)

により表される化合物、または一般式(27)



(式中、各記号は前記と同義である。)

により表される化合物が得られる。

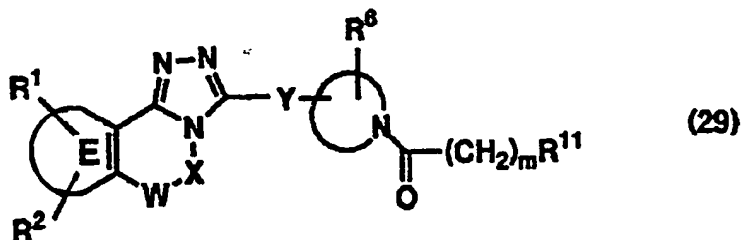
方法(7)

一般式(23)または一般式(24)の化合物またはその酸付加塩、たとえば塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、シュウ酸塩を反応を阻害しない適当な溶媒(テトラヒドロフラン、ジクロロメタン、ジメチルホルムアミドまたはこれらの任意の混合溶媒など)中、一般式(28)

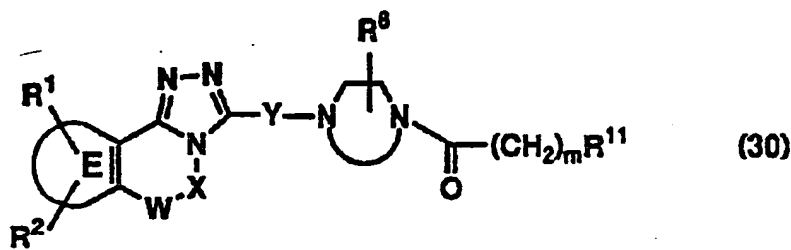


(式中、R¹¹は置換基を有してもよいアリールまたはヘテロアリールを示し、m

は1～7の数字を示す。)により表される化合物とトリエチルアミンなどの第3級アミンの存在下、1, 3-ジシクロヘキシルカルボジイミド、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド、シアノホスホン酸ジエステルなどの縮合剤と氷冷下または室温で1～24時間反応させることにより、一般式(29)



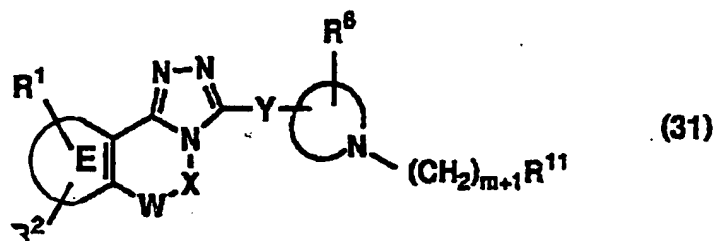
(式中、各記号は前記と同義である。)
により表される化合物、または一般式(30)



(式中、各記号は前記と同義である。)
により表される化合物が得られる。なお、一般式(28)の化合物の反応性誘導体(酸クロリド、アシルイミダゾールなど)を用いた場合、反応は、反応を阻害しない適当な溶媒(テトラヒドロフラン、ジクロロメタン、クロロホルム、ベンゼンまたはこれら任意の混合溶媒など)中、トリエチルアミンなどの第3級アミンあるいはピリジンなどの存在下、氷冷下または室温で1～24時間反応させることにより、反応が進行する。

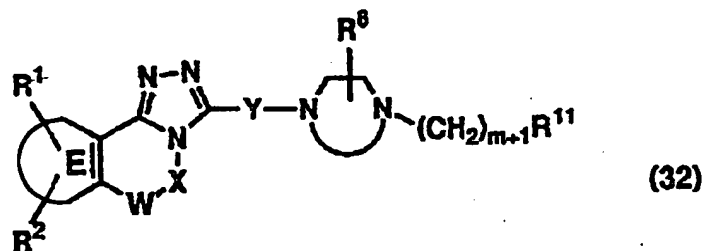
このようにして得られた一般式(29)または一般式(30)の化合物を反応を阻害しない適当な溶媒(テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、トルエンま

たはこれらの任意の混合溶媒など) 中、水素化アルミニウムリチウム、ボランなどの還元剤を用いて -78°C から室温で1~24時間還元反応を行うことにより、一般式(31)



(式中、各記号は前記と同義である。)

により表される化合物、または一般式(32)

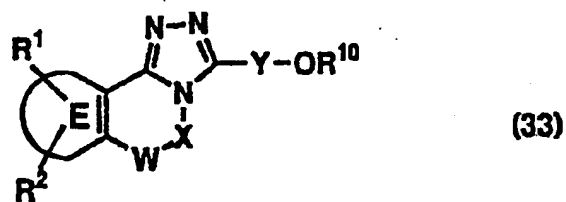


(式中、各記号は前記と同義である。)

により表される化合物が得られる。

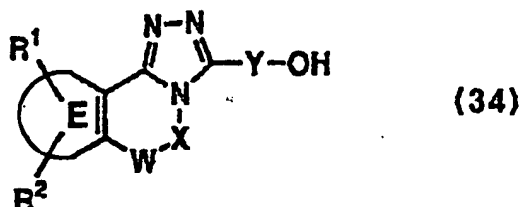
方法8

一般式(33)



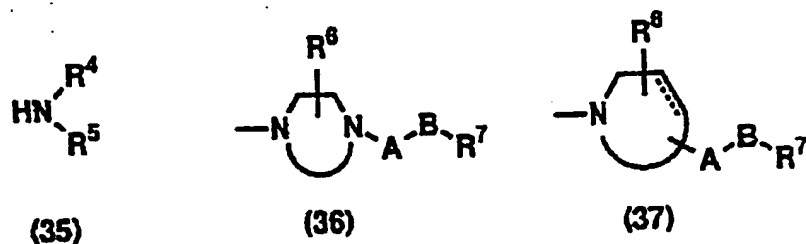
(式中、各記号は前記と同義である。)

により表される化合物を常法に従い、適当な酸、例えば、塩酸、臭化水素、トリフルオロ酢酸などを作用させることにより脱保護を行うと、一般式(34)



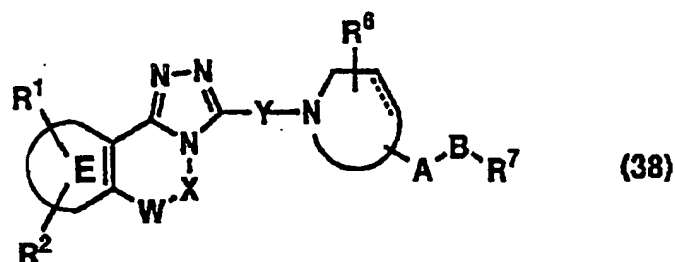
(式中、各記号は前記と同義である。)

により表される化合物が得られる。これを反応を阻害しない適当な溶媒(塩化メチレン、クロロホルム、ジクロロエタンなど)中、トリエチルアミンなどの塩基存在下、p-トルエンスルホニルクロリドあるいはメタンスルホニルクロリドなどを作用させ脱離基を導入した後、反応を阻害しない溶媒(塩化メチレン、クロロホルム、ジクロロエタン、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテルまたはこれらの任意の混合溶媒など)中、炭酸カリウム、ピリジン、トリエチルアミンなどの適当な脱水素剤の存在下、一般式(35)、(36)または(37)



(式中、各記号は前記と同義である。)

により表される化合物あるいはその酸付加塩、たとえば塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、シュウ酸塩などと室温から溶媒の還流で1~24時間反応させることにより、一般式(22)、(27)の化合物または一般式(38)

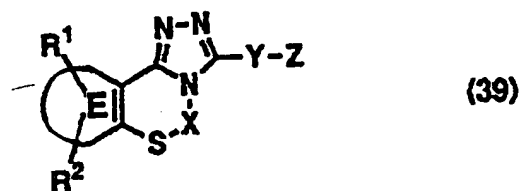


(式中、各記号は前記と同義である。)

により表される化合物がそれぞれ得られる。

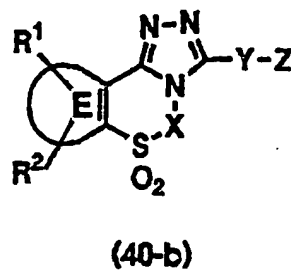
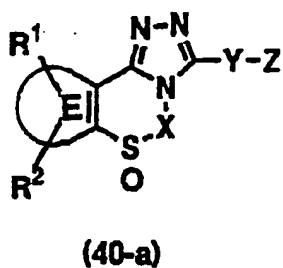
方法 (9)

上記方法のいずれかによって製造されるWが硫黄原子である一般式(39)



(式中、各記号は前記と同義である。)

により表される化合物あるいはその酸付加体、たとえば塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、シュウ酸塩などに塩化メチレン中、氷冷下、m-クロロ過安息香酸を作用させることにより、あるいは蟻酸または酢酸中、過酸化水素水などを作用させることにより、一般式(40-a)または一般式(40-b)



(式中、各記号は前記と同義である。)

により示される化合物が得られる。

上記方法において用いられた出発化合物は、次の方法によって合成することができる。

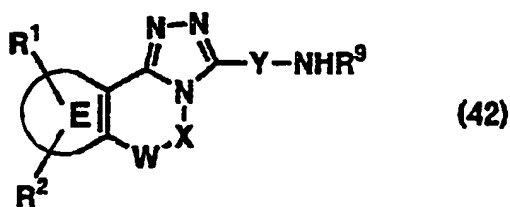
方法(10)

一般式(14)、(16)または(17)の化合物を、反応を阻害しない適当な溶媒(メタノール、エタノール、ブタノール、エチレングリコール、N-メチル-2-ピロリドン、1,3-ジメチル-2-イミダゾリジノンまたはこれらの任意の混合溶媒など)中、一般式(41)



(式中、 R^9 は第3級ブトキシカルボニル基あるいはベンジルオキシカルボニル基などの反応に影響されない保護基を示す。他の記号は前記と同義である。)

により表される化合物の存在下、室温から200℃で1～24時間反応させることによって、一般式(42)



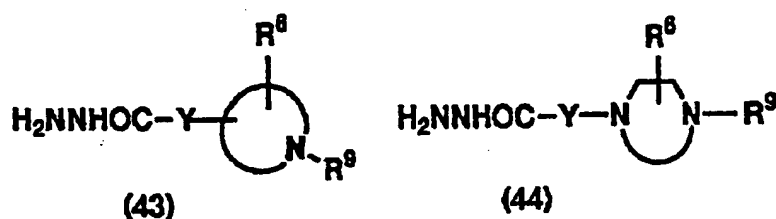
(式中、各記号は前記と同義である。)

により表される化合物が得られる。

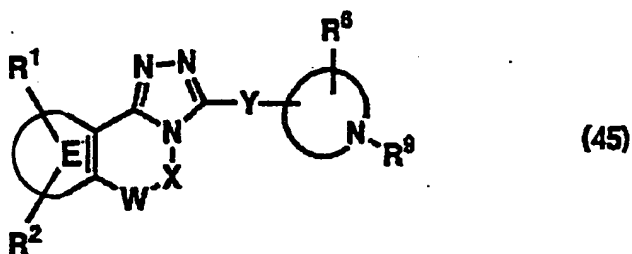
一般式(18)の化合物は、上記一般式(42)の化合物を常法に従い、適当な酸たとえば塩酸、臭化水素酸、トリフルオロ酢酸などを作用させて脱保護を行うことによって得られる。

方法 (11)

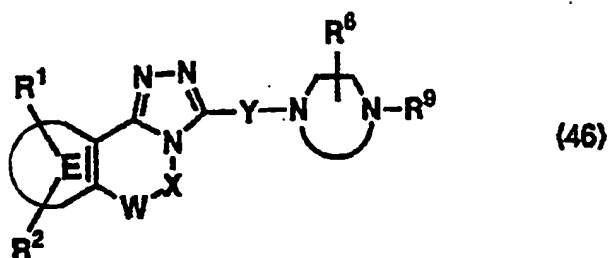
一般式 (14)、(16) または (17) の化合物を、反応を阻害しない適当な溶媒 (メタノール、エタノール、ブタノール、エチレングリコール、N-メチル-2-ピロリドン、1, 3-ジメチル-2-イミダゾリジノンまたはこれらの任意の混合溶媒など) 中、一般式 (43) または (44)



(式中、 R^9 は第3級ブトキシカルボニル基あるいはベンジルオキシカルボニル基などの反応に影響しない保護基を示す。他の各記号は前記と同義である。) により表される化合物の存在下、室温から200℃で1~24時間反応させることによって、一般式 (45)



(式中、各記号は前記と同義である。) により表される化合物、または一般式 (46)



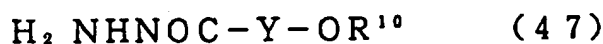
(式中、各記号は前記と同義である。)

により表される化合物が得られる。

一般式(23)または一般式(24)の化合物は、上記一般式(45)または一般式(46)の化合物を常法に従い、適当な酸たとえば塩酸、臭化水素酸、トリフルオロ酢酸などを作用させて脱保護をおこなうことによって得られる。

方法(12)

一般式(14)、(16)あるいは(17)の化合物を、反応を阻害しない適当な溶媒(メタノール、エタノール、ブタノール、エチレングリコール、N-メチル-2-ピロリドン、1,3-ジメチル-2-イミダゾリジノンまたはこれらの任意の混合溶媒など)中、一般式(47)



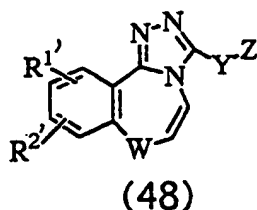
(式中、 R^{10} はメトキシメチル基、テトラヒドロピラニル基、トリエチルシリル基などの反応に影響しない保護基を示す。他の記号は前記と同義である。)

により表される化合物の存在下、室温から200℃で1~24時間反応させる事により、一般式(33)の化合物が得られる。

次に放射性縮合トリアゾール化合物の製法について説明する。

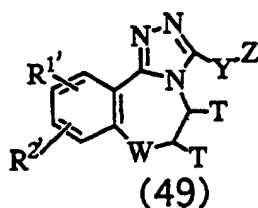
方法(13)

一般式(48)



〔式中、 $R^{1'}$ 、 $R^{2'}$ は同一または異なって水素、ハロゲン、シアノ、ニトロ、アミノ、アシルアミノ、カルバモイル、アルキルカルバモイル、アルコキシカルボニル、アシル、アルキルアミノ、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ヒドロキシ、アシルオキシ、ヒドロキシアルキル、アシルオキシアルキル、アルコキシアルキル、アルキル、アルケニル、アルキニルまたはアルコキシを示し、 W はメチレン、酸素原子または $N-R^3$ （式中、 R^3 は水素、アルキル、フェニル、または置換基を有してもよいアリールアルキルもしくはヘテロアリールアルキルを示す。）を示し、他の各記号は前記と同義である。〕

により表される化合物を、反応を阻害しない適当な溶媒（メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、酢酸エチル、水、酢酸、水酸化ナトリウム水溶液、またはこれらの任意の混合溶媒など）中、適当な還元触媒（白金、パラジウム、ニッケル、ロジウム、ルテニウム、およびこれら触媒を担体に吸着させたものなど）の存在下、トリチウムガスを通じつつ、室温または溶媒の還流温度で1～24時間、攪拌または振盪して接触還元することによって、一般式（49）

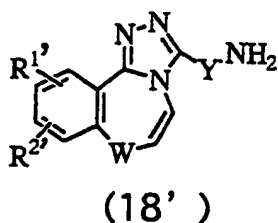


（式中、各記号は前記と同義である。）

の化合物が得られる。

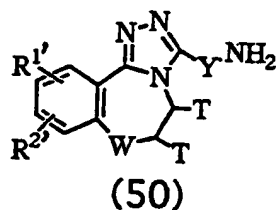
方法（14）

一般式 (18')



(式中、各記号は前記と同義である。)

により表される化合物を方法 (13) と同様の条件下、還元することによって、
一般式 (50)



(式中、各記号は前記と同義である。)

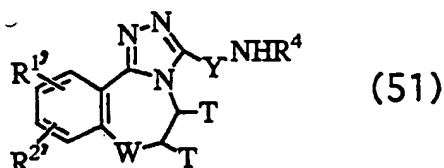
の化合物が得られる。一般式 (50) の化合物を、反応を阻害しない適当な溶媒
(塩化メチレン、クロロホルム、ジクロロエタン、テトラヒドロフラン、ジエチル
ルエーテル、N, N-ジメチルホルムアミドまたはこれらの任意の混合溶媒など)
中、一般式 (19)



(式中、 G^1 は塩素、臭素、ヨウ素、メタンスルホニルオキシ、p-トルエンスル
ホニルオキシ、トリフルオロメタンスルホニルオキシなどを示し、 R^4 は前記
と同義である。)

により表される化合物と、トリエチルアミン、ピリジン、ジメチルアミノピリジ

ンなどの塩基の存在下、氷冷下または室温で1～24時間反応させることにより、
一般式(51)



(式中、各記号は前記と同義である。)

により表される化合物が得られる。

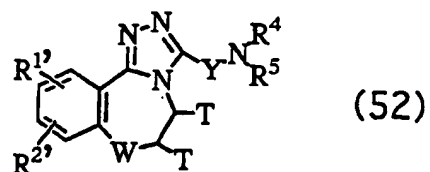
方法(15)

一般式(51)の化合物またはその酸付加塩、たとえば塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、シュウ酸塩などを、反応を阻害しない適当な溶媒(塩化メチレン、クロロホルム、ジクロロエタン、ジエチルエーテルまたはこれら任意の混合溶媒など)中、一般式(21)



(式中、 G^2 は塩素、臭素、ヨウ素、メタンスルホニルオキシ、p-トルエンスルホニルオキシ、トリフルオロメタンスルホニルオキシなどを示し、 R^5 は前記と同義である。)

により表される化合物と、トリエチルアミン、ピリジン、ジメチルアミノピリジンなどの塩基の存在下、氷冷下または室温で1～24時間反応させることにより、
一般式(52)

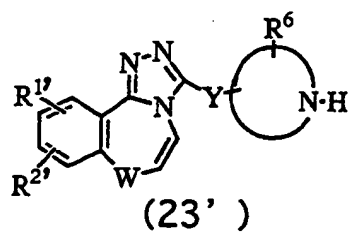


(式中、各記号は前記と同義である。)

により表される化合物が得られる。

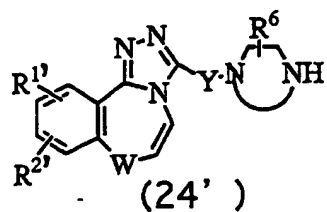
方法 (16)

一般式 (23')



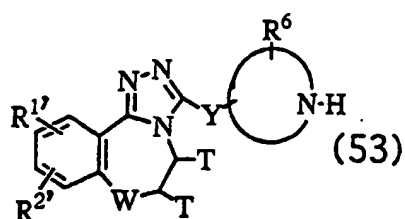
(式中、各記号は前記と同義である。)

により表される化合物または一般式 (24')



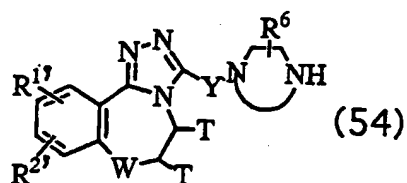
(式中、各記号は前記と同義である。)

により表される化合物を方法 (13) と同様の条件下、還元することによって、
一般式 (53)



(式中、各記号は前記と同義である。)

の化合物、または一般式 (54)



(式中、各記号は前記と同義である。)

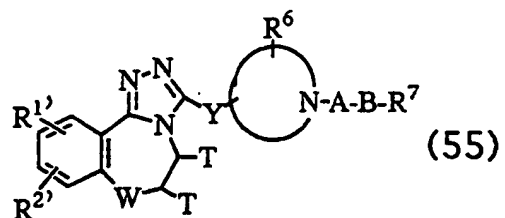
により表される化合物が得られる。

一般式 (53) または一般式 (54) により表される化合物またはその酸付加塩、たとえば塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、シュウ酸塩などを、反応を阻害しない適当な溶媒 (塩化メチレン、クロロホルム、ジクロロエタン、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、N, N-ジメチルホルムアミドまたはこれらの任意の混合溶媒など) 中、一般式 (25)



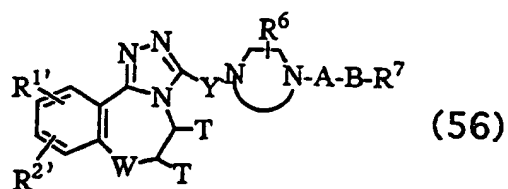
(式中、 G^3 は塩素、臭素、ヨウ素、メタンスルホニルオキシ、p-トルエンスルホニルオキシ、トリフルオロメタンスルホニルオキシなどを示し、他の各記号は前記と同義である。)

により表される化合物と、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、トリエチルアミン、ピリジンあるいはジメチルアミノピリジンなどの塩基の存在下、氷冷下または室温で1~24時間反応させることにより、一般式 (55)



(式中、各記号は前記と同義である。)

により表される化合物、または一般式 (56)

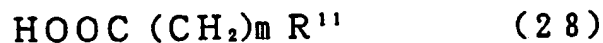


(式中、各記号は前記と同義である。)

により表される化合物が得られる。

方法 (17)

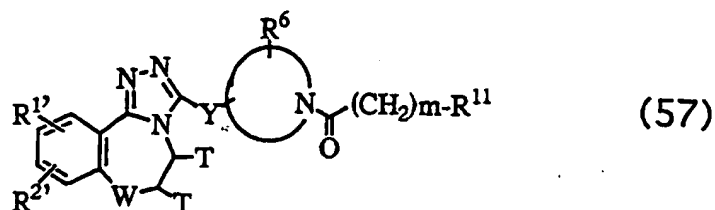
一般式 (53) または一般式 (54) の化合物またはその酸付加塩、たとえば塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、シュウ酸塩を反応を阻害しない適当な溶媒 (テトラヒドロフラン、ジクロロメタン、ジメチルホルムアミドまたはこれらの任意の混合溶媒など) 中、一般式 (28)



(式中、 R^{11} は置換基を有してもよいアリールまたはヘテロアリールを示し、 m は 1~7 の数字を示す。)

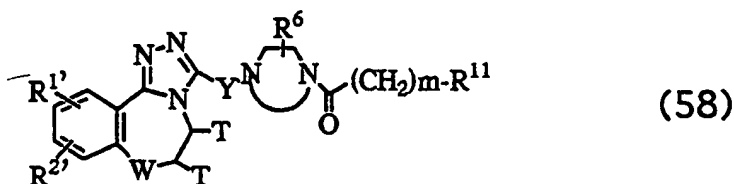
により表される化合物とトリエチルアミンなどの第 3 級アミンの存在下、1, 3

ージシクロヘキシルカルボジイミド、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド、シアノホスホン酸ジエステルなどの縮合剤と氷冷下または室温で1~24時間反応させることにより、一般式(57)



(式中、各記号は前記と同義である。)

により表される化合物、または一般式(58)



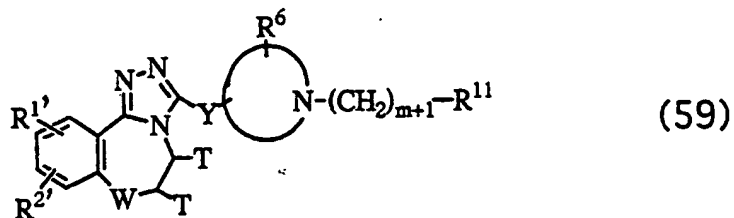
(式中、各記号は前記と同義である。)

により表される化合物が得られる。

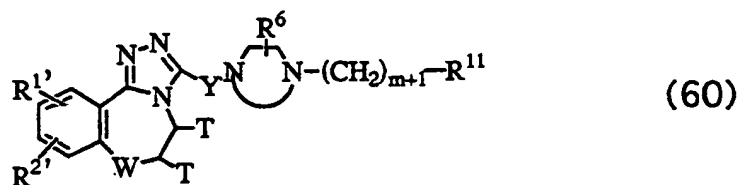
なお、一般式(28)の化合物の反応性誘導体(酸クロリド、アシルイミダゾールなど)を用いた場合、反応は、反応を阻害しない適当な溶媒(テトラヒドロフラン、ジクロロメタン、クロロホルム、ベンゼンまたはこれら任意の混合溶媒など)中、トリエチルアミンなどの第3級アミンあるいはピリジンなどの存在下、氷冷下または室温で1~24時間反応させることにより、進行する。

このようにして得られた一般式(57)または一般式(58)の化合物を反応を阻害しない適当な溶媒(テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、トルエンまたはこれらの任意の混合溶媒など)中、水素化アルミニウムリチウム、ボランな

どの還元剤を用いて -78°C から室温で1～24時間還元反応を行うことにより、
一般式(59)



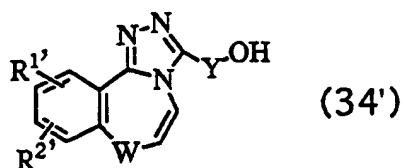
(式中、各記号は前記と同義である。)
により表される化合物、または一般式(60)



(式中、各記号は前記と同義である。)
により表される化合物が得られる。

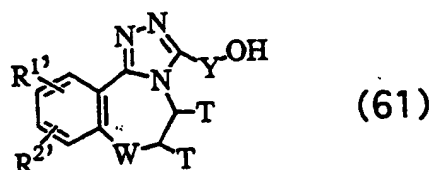
方法(18)

一般式(34')



(式中、各記号は前記と同義である。)

により表される化合物を方法（１３）と同様の条件下、還元することによって、一般式（６１）

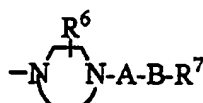


（式中、各記号は前記と同義である。）

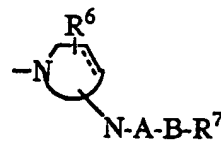
により表される化合物が得られる。一般式（６１）の化合物を、反応を阻害しない適当な溶媒（塩化メチレン、クロロホルム、ジクロロエタンなど）中、トリエチルアミンなどの塩基存在下、p-トルエンスルホニルクロリドあるいはメタンスルホニルクロリドなどを作用させ脱離基を導入した後、反応を阻害しない溶媒（塩化メチレン、クロロホルム、ジクロロエタン、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテルまたはこれらの任意の混合溶媒など）中、炭酸カリウム、ピリジン、トリエチルアミンなどの適当な脱水素剤の存在下、一般式（３５）、（３６）または（３７）



(35)



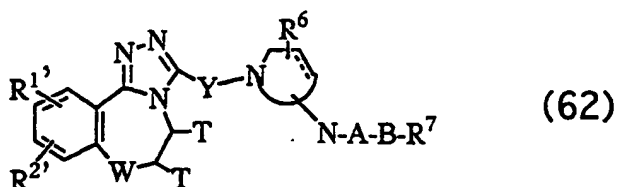
(36)



(37)

（式中、各記号は前記と同義である。）

により表される化合物あるいはその酸付加塩、たとえば塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、シュウ酸塩などと室温から溶媒の還流温度で１～２４時間反応させることにより、一般式（５２）、（５６）の化合物または一般式（６２）



(式中、各記号は前記と同義である。)

により表される化合物がそれぞれ得られる。

一般式(1)の化合物の医薬上許容しうる塩としては無機酸または有機酸との酸付加塩が挙げられ、一般式(I)の化合物を常法により無機酸(塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸、硝酸など)、有機酸(酢酸、プロピオン酸、コハク酸、グリコール酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、マレイン酸、フマル酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、カンファースルホン酸、アスコルビン酸など)と処理することにより塩とすることができる。

このようにして得られる本発明化合物は再結晶法、カラムクロマト法などの常法により単離精製することができる。得られる生成物がラセミ体であるときは、たとえば光学活性な酸との塩の分別再結晶により、もしくは光学活性な担体を充填したカラムを通すことにより、所望の光学活性体に分割することができる。個々のジアステレオマーは分別結晶化、クロマトグラフィーなどの手段によって分離することができる。これらは光学活性な原料化合物などを用いることによって得られる。また、立体異性体は再結晶法、カラムクロマト法などにより単離することができる。

本発明の化合物、光学異性体またはその医薬上許容しうる塩は、D₄受容体に対し選択的かつ強い遮断作用を有するD₄受容体アンタゴニストであるため、陽性症状のみならず陰性症状に対しても効果を示す有用な抗精神病薬である。またD₂受容体拮抗作用を有する従来の抗精神病薬を投与した場合に見られる錐体外路症状や内分泌異常といった副作用が軽減された抗精神病薬として期待される。

また、一般式(1)の化合物はD₄受容体に高い親和性と選択性を有するため、これらの化合物の放射性活性物質(ラジオリガンド)は、D₄受容体の選択的なラジオリガンドとして産業上有用な化合物である。すなわち、一般式(1')のラジオリガンドはヒトまたは動物(マウス、ラット、モルモット、イヌ、サルなど)の生体各部位(大脳皮質、海馬、線状体など)から調製した膜画分を用いたD₄受容体結合試験に用いることができ、またヒトおよびその他の動物よりクローニングされたD₄受容体発現細胞あるいは生体各部位から調製した膜画分を用いたD₄受容体結合試験法によって、D₄受容体に親和性を有する化合物のスクリーニングに用いることができる。さらに、D₄受容体を標識したオートラジオグラフィによってヒトまたは動物におけるD₄受容体の分布、受容体数あるいは分裂病患者の脳におけるD₄受容体数の変化を知ることができる。

本発明の縮合トリアゾール化合物、その光学異性体またはその医薬上許容しうる塩を医薬として用いる場合、本発明化合物を製薬上許容しうる担体(賦形剤、結合剤、崩壊剤、矯味剤、矯臭剤、乳化剤、希釈剤、溶解補助剤など)と混合して得られる医薬組成物あるいは製剤(錠剤、ピル剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、シロップ剤、エマルジョン剤、エリキシル剤、懸濁剤、溶液剤、注射剤、点滴剤あるいは坐剤など)の形態で経口的または非経口的に投与することができる。

医薬組成物は通常の方法にしたがって製剤化することができる。本明細書において、非経口とは、皮下注射、静脈内注射、筋肉内注射、腹腔内注射あるいは点滴法などを含むものである。注射用調剤、たとえば無菌注射用水性懸濁物あるいは油性懸濁物は、適当な分散化剤または湿化剤および懸濁化剤を用いて当該分野で知られた方法で調製することができる。その無菌注射用調剤は、また、たとえば水溶液などの非毒性の非経口投与することのできる希釈剤あるいは溶剤中の無菌の注射のできる溶液または懸濁液であってもよい。使用することのできるベヒクルあるいは溶剤として許されるものとしては、水、リンゲル液、等張食塩液などがあげられる。さらに、通常溶剤または懸濁化溶媒として無菌の不揮発性油も用いることができる。このためには、いかなる不揮発性油も脂肪酸も使用でき、

天然あるいは合成あるいは半合成の脂肪性油または脂肪酸、そして天然あるいは合成あるいは半合成のモノあるいはジあるいはトリグリセリド類も含められる。直腸投与用の坐剤は、その薬物と適当な非刺激性の補形剤、たとえば、ココアバターやポリエチレングリコール類といった常温では固体であるが、腸管の温度では液体で、直腸内で融解し、薬物を放出するものなどと混合して製造することができる。経口投与用の固形投与剤型としては、粉剤、顆粒剤、錠剤、ピル剤、カプセル剤などの上記したものがあげられる。そのような剤型において、活性成分化合物は少なくとも一つの添加物、たとえばショ糖、乳糖、セルロース糖、マニトール、マルチトール、デキストラン、デンプン類、寒天、アルギネート類、キチン類、キトサン類、ペクチン類、トラガントガム類、アラビアゴム類、ゼラチン類、コラーゲン類、カゼイン、アルブミン、合成または半合成のポリマー類またはグリセリド類と混合することができる。そのような剤型物は、また、通常の如く、さらなる添加物を含むことができ、たとえば不活性希釈剤、マグネシウムステアレートなどの滑沢剤、パラベン類、ソルビン類などの保存剤、アスコルビン酸、 α -トコフェロール、システインなどの抗酸化剤、崩壊剤、結合剤、増粘剤、緩衝剤、甘味付与剤、フレーバー付与剤、パーフューム剤などがあげられる。錠剤およびピル剤はさらにエンテリックコーティングされて製造されることもできる。経口投与用の液剤は、医薬として許容されるエマルジョン剤、シロップ剤、エリキシル剤、懸濁剤、溶液剤などがあげられ、それらは当該分野で普通用いられる不活性希釈剤、たとえば水を含んでいてもよい。

投与量は、年齢、体重、一般的健康状態、性別、食事、投与時間、投与方法、排泄速度、薬物の組み合わせ、患者のその時に治療を行っている病状の程度に応じ、それらあるいはその他の要因を考慮して決められる。本発明化合物、その光学異性体またはその医薬上許容しうる塩は、低毒性で安全に使用することができ、その1日の投与量は、患者の状態や体重、化合物の種類、投与経路などによって異なるが、たとえば非経口的には皮下、静脈内、筋肉内または直腸内に、約0.01~50mg/人/日、好ましくは0.01~20mg/人/日投与され、ま

た経口的には約0.01~150mg/人/日、好ましくは0.1~100mg/人/日投与されることが望ましい。

図面の簡単な説明

図1は、D4.2とD4.5のDNAの塩基配列の一部を示す図である。

図2は、D4.2とD4.5のDNAの塩基配列の一部を示す図であって、図1に続く部分を示す。

図3は、D4.2とD4.5のDNAの塩基配列の一部を示す図であって、図2に続く部分を示す。

図4は、D4.2とD4.5のDNAの塩基配列の一部を示す図であって、図3に続く部分を示す。

図5は、D4.2とD4.5のDNAの塩基配列の一部を示す図であって、図4に続く部分を示す。

図6は、D4.2とD4.5のDNAの塩基配列の一部を示す図であって、図5に続く部分を示す。

図7は、D4.2とD4.5のDNAの塩基配列の一部を示す図であって、図6に続く部分を示す。

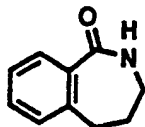
以下、本発明を原料合成例、実施例、製剤処方例および実験例により詳細に説明するが、本発明はこれらにより何ら限定されるものではない。

原料合成例1

ベンツェ (W. L. Bencze) らの方法 [ジャーナル・オブ・メディカルケミストリー (J. Med. Chem.) 第14巻、40頁 (1971)] に従い合成を行った。

α -テトラロン20gおよびアジ化ナトリウム10gを含む300ml酢酸溶液に、50℃~55℃にて濃硫酸30mlを2~3時間かけて滴下した。反応終了後、炭酸ナトリウム水溶液にて処理し、反応液を酢酸エチルにて抽出し、有機層を飽和食塩水にて洗浄した後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。溶媒を減圧下留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル

のみ)にて分離精製することにより2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-2-ベンゾアゼピン-1-オン1.12gを得た。

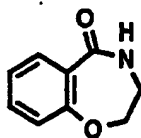


$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ =2.12 (2H, dt, J =6.6, 7.3 Hz), 2.78 (2H, dd, J =6.6, 7.3 Hz), 3.18-3.28 (2H, m), 7.13 (1H, dd, J =1.3, 7.3 Hz), 7.27-7.40 (2H, m), 7.89-7.93 (1H, m) 9.36 (1H, m)

また、本化合物は α -テトラロンとヒドロキシルアミンとを作用させ、得られるオキシム体に対しベックマン転位反応を行うことによっても得られる。

原料合成例2

クロマノン135gおよびアジ化ナトリウム77gを加えた1000ml酢酸溶液に、50℃～55℃にて濃硫酸220mlを2～3時間かけて滴下した。反応終了後、炭酸ナトリウム水溶液にて処理し、反応液を酢酸エチルにて抽出し、有機層を飽和食塩水にて洗浄した後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。溶媒を減圧下留去し、得られた固体をトルエンから再結晶を行うことにより、2, 3-ジヒドロ-4H-1, 4-ベンゾオキサゼピン-5-オン123gを得た。

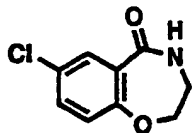


$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ =3.49 (2H, dd, J =5.3, 9.5 Hz), 4.39 (2H, dd, J =5.6, 9.5 Hz), 7.00 (1H, dd, J =1.3, 7.9 Hz), 7.13 (1H, ddd, J

= 1.3, 7.9, 8.6 Hz), 7.42 (1H, ddd, J=2.0, 7.9, 8.6 Hz), 7.95 (1H, dd, J=2.0, 7.9 Hz), 8.09 (1H, br)

原料合成例 3

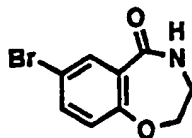
原料合成例 2 で得られた 2, 3-ジヒドロ-4H-1, 4-ベンゾオキサゼピン-5-オン 5 g の N, N-ジメチルホルムアミド溶液 50 ml に N-クロロサクシンイミド 4.5 g を加えた後、80℃で 3~4 時間加熱撹拌を行った。反応終了後、反応液を水洗し、有機層を酢酸エチルにて抽出し、飽和食塩水にて洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、得られた固体をトルエンから再結晶を行うことにより、7-クロロ-2, 3-ジヒドロ-4H-1, 4-ベンゾオキサゼピン-5-オン 5.0 g を得た。



融点 105~106℃

原料合成例 4

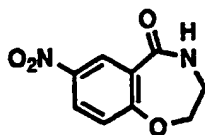
原料合成例 2 で得られた 2, 3-ジヒドロ-4H-1, 4-ベンゾオキサゼピン-5-オン 5 g の N, N-ジメチルホルムアミド溶液 50 ml に N-ブromoサクシンイミド 6.0 g を加え、80℃で 3~4 時間加熱撹拌した。反応終了後、反応液を水洗し、有機層を酢酸エチルにて抽出し、飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた固体をトルエンから再結晶を行うことにより、7-ブromo-2, 3-ジヒドロ-4H-1, 4-ベンゾオキサゼピン-5-オン 5.2 g を得た。



融点 101 ~ 103 °C

原料合成例 5

酢酸 10 ml と硫酸 10 ml の混合溶液に氷冷下、原料合成例 2 で得られた 2, 3-ジヒドロ-4H-1, 4-ベンゾオキサゼピン-5-オン 3 g を加えた後、発煙硝酸 0.83 ml を滴下し、30 分間攪拌した後、室温にてさらに 1 時間攪拌した。反応終了後、炭酸水素ナトリウム水溶液にて反応液を処理し、有機層を酢酸エチルにて抽出し、飽和食塩水にて洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、得られた固体をトルエンから再結晶を行うことにより、2, 3-ジヒドロ-7-ニトロ-4H-1, 4-ベンゾオキサゼピン-5-オン 4.8 g を得た。

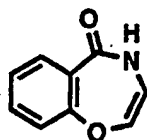


融点 210 ~ 212 °C

原料合成例 6

ホフマン (H. Hofmann) らの方法 [リービヒ・アナーレン・ダー・ケミー (Liebigs. Ann. Chem.) 916 頁 (1990)] に従い合成を行った。

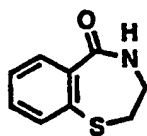
2-(2,2-ジエトキシエトキシ)ベンズアミド 3.0 g および p-トルエンスルホン酸 0.2 g を含む 100 ml のトルエン溶液を溶媒還流温度で 12 時間加熱攪拌した。反応終了後、飽和炭酸水素ナトリウムにて反応液を処理し、酢酸エチルにて有機層を抽出し、飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルムのみ) にて分離精製することにより、1,4-ベンゾオキサゼピン-5(4H)-オン 1.2 g を得た。



融点 124 ~ 126 °C

原料合成例 7

チオクロマノン 20 g およびアジ化ナトリウム 8.6 g を含む 160 ml の酢酸溶液に、50 °C ~ 55 °C にて濃硫酸 35 ml を 2 ~ 3 時間かけて滴下した。反応終了後、炭酸ナトリウム水溶液にて処理し、反応液を酢酸エチルにて抽出し、有機層を飽和食塩水にて洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール = 20 : 1）にて分離精製を行うことにより、2,3-ジヒドロ-4H-1,4-ベンゾチアゼピン-5-オン 5.4 g を得た。



融点 187 ~ 188 °C

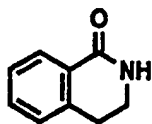
原料合成例 8

イドン (B. Iddon) らの方法 [ジャーナル・オブ・ケミカルソサエティー・パーキントランスアクションズ I (J. C. S. Perkin I) 180 頁 (1978)] に従い合成した。

(2-フェニルエチル) アミン 24 g およびトリエチルアミン 20 g を含む 150 ml クロロホルム溶液に、氷冷下攪拌しながらクロル蟻酸エチルのクロロホルム溶液 100 ml を滴下した。滴下終了後、室温にてさらに 2 時間攪拌した。反応終了後、減圧下溶媒を留去し、得られた残渣にジエチルエーテルを加え不溶物を濾過し、濾液を蒸留することによりエチル N-(2-フェニルエチル) カ

ルバメート 27.5 g を得た。沸点 114°C (0.6 mmHg)

次に、エチル N-(2-フェニルエチル)カルバメート 27.5 g を 120°C のポリリン酸に添加し、さらに 1 時間加熱攪拌の後、反応液を水で処理した。クロロホルムにて有機層を抽出し、飽和炭酸水素ナトリウムにて洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣を蒸留することにより 3,4-ジヒドロイソキノリン-1-オン 11.2 g を得た。

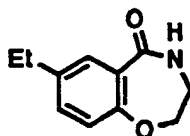


沸点 150°C (0.4 mmHg)

原料合成例 9

原料合成例 2 で得られた 2,3-ジヒドロ-4H-1,4-ベンゾオキサゼピン-5-オン 10 g のジクロロエタン溶液 100 ml に氷冷下、無水酢酸 17.3 g および塩化アルミニウム 13.3 g を加えた後、室温において 1 時間、さらに溶媒環流温度で 1 時間加熱攪拌した。反応終了後、反応液を氷冷水にあげ、濃塩酸にて酸性にした後、クロロホルムにて有機層を抽出し、水洗後無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。次に減圧下溶媒を留去し得られた固体をイソプロピルアルコールにて再結晶することにより 1-アセチル-2,3-ジヒドロ-4H-1,4-ベンゾオキサゼピン-5-オン 9.8 g を得た。

上記化合物 5.5 g のトリフルオロ酢酸 100 ml 溶液にトリエチルシラン 21.3 ml を加え、室温において 1 時間攪拌した。反応終了後、反応液を炭酸カリウム水溶液にて処理し、有機層を酢酸エチルにて抽出し、水洗後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。次に、減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン：酢酸エチル = 20 : 1) にて分離精製することにより 2,3-ジヒドロ-7-エチル-4H-1,4-ベンゾオキサゼピン-5-オン 4.5 g を得た。



$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ = 1.22 (t, 3H)、2.65 (q, 2H)、3.41–3.50 (m, 2H)、4.33 (s, 2H)、6.93 (d, 1H)、7.25 (dd, 1H)、7.76 (d, 1H)、7.98–8.13 (br, 1H)

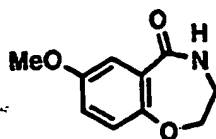
原料合成例 10

クロロプロピオン酸 190 g、炭酸水素ナトリウム 145 g の水溶液 600 ml にハイドロキノンモノメチルエーテル 210 g、水酸化カリウム 120 g の水溶液 600 ml を加え、85～95℃で3日間攪拌した。反応終了後、10%塩酸にて pH 5 に調整し、エチルエーテルにて有機層を抽出し、更に水層をエチルエーテルにて抽出した。次に、エーテル層を 10%炭酸水素ナトリウム水にて洗浄した。洗浄液を再び 10%塩酸にて pH 5 に戻すことにより白色結晶を得た。これをクロロホルムにて抽出し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた固体をベンゼンにて再結晶することにより 3-(4-メトキシフェニル)プロピオン酸 56.7 g を得た。融点 106～107℃

次に、無水酢酸 200 ml に対し、上記の 3-(4-メトキシフェニル)プロピオン酸 56.7 g、リン酸 1 ml を加え、138～140℃で7時間加熱環流した。反応終了後、反応液を炭酸カリウム水溶液にて処理し、クロロホルムにて抽出し、水洗後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。減圧下溶媒を留去し得られた残渣を減圧下蒸留することにより 6-メトキシクロマノン 41 g を得た。沸点 65～75/0.14 mmHg

上記の 6-メトキシクロマノン 30 g、アジ化ナトリウム 14.2 g を氷酢酸 200 ml に溶解させ 50～55℃を維持しながら濃硫酸 40 ml を 1～2 時間かけて滴下した。反応終了後、反応液を炭酸カリウム水溶液にて処理し、クロロ

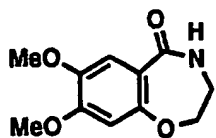
ホルムにて有機層を抽出し、水洗後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。減圧下溶媒を留去し得られた固体をトルエンにて再結晶することにより 2, 3-ジヒドロ-7-メトキシ-4H-1, 4-ベンゾオキサゼピン-5-オン 19 g を得た。



融点 85 ~ 86 °C

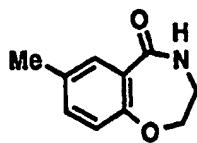
原料合成例 11

6, 7-ジメトキシクロマノン、アジ化ナトリウムおよび濃硫酸を用いて原料合成例 2 と同様な反応および処理を行うことにより、2, 3-ジヒドロ-7, 8-ジメトキシ-4H-1, 4-ベンゾオキサゼピン-5-オンが得られる。



原料合成例 12

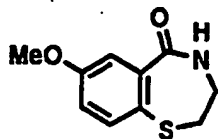
7-メチルクロマノン、アジ化ナトリウムおよび濃硫酸を用いて原料合成例 2 と同様な反応および処理を行うことにより、2, 3-ジヒドロ-7-メチル-4H-1, 4-ベンゾオキサゼピン-5-オンが得られる。



原料合成例 13

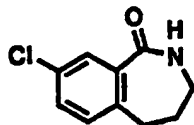
7-メトキシチオクロマノン、アジ化ナトリウムおよび濃硫酸を用いて原料合

成例 2 と同様な反応および処理を行うことにより、2, 3-ジヒドロ-7-メトキシ-4H-1, 4-ベンゾチアゼピン-5-オンが得られる。



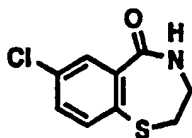
原料合成例 1 4

原料合成例 1 で得られた 2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-2-ベンゾアゼピン-1-オンとN-クロロサクシンイミドを用いて原料合成例 3 と同様な反応および処理を行うことにより、7-クロロ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-2-ベンゾアゼピン-1-オンが得られる。



原料合成例 1 5

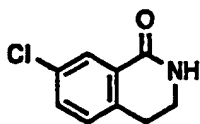
原料合成例 7 で得られた 2, 3-ジヒドロ-4H-1, 4-ベンゾチアゼピン-5-オンとN-クロロサクシンイミドを用いて原料合成例 3 と同様な反応および処理を行うことにより、7-クロロ-2, 3-ジヒドロ-4H-1, 4-ベンゾチアゼピン-5-オンが得られる。



原料合成例 1 6

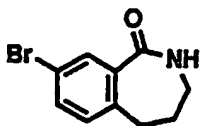
原料合成例 8 で得られた 3, 4-ジヒドロイソキノリン-1-オンとN-クロロサクシンイミドを用いて原料合成例 3 と同様な反応および処理を行うことにより、

り、7-クロロ-3, 4-ジヒドロイソキノリン-1-オンが得られる。



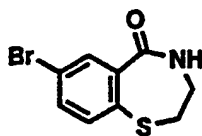
原料合成例 17

原料合成例 1 で得られた 2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-2-ベンゾアゼピン-1-オンとN-ブロモサクシンイミドを用いて原料合成例 4 と同様な反応および処理を行うことにより、7-ブromo-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-2-ベンゾアゼピン-1-オンが得られる。



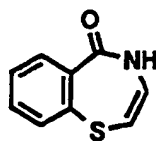
原料合成例 18

原料合成例 7 で得られた 2, 3-ジヒドロ-4H-1, 4-ベンゾチアゼピン-5-オンとN-ブロモサクシンイミドを用いて原料合成例 4 と同様な反応および処理を行うことにより、7-ブromo-2, 3-ジヒドロ-4H-1, 4-ベンゾチアゼピン-5-オンが得られる。



原料合成例 19

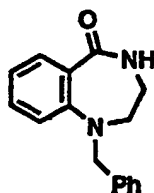
2-(2, 2-ジエトキシエチルスルファニル)ベンズアミドを用いて、原料合成例 6 と同様な反応および処理を行うことにより、1, 4-ベンゾチアゼピン-5(4H)-オンが得られる。



原料合成例 20

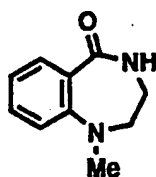
コラル (C. Corral) らの方法 [ジャーナル・オブ・ヘテロサイクリック・ケミストリー (J. Heterocyclic Chem.) 第99巻、99頁 (1977)] に従って、1-ベンジル-2,3-ジヒドロ-4H-1,4-ベンゾジアゼピン-5-オンが得られる。

ベンゼン 10 ml 中 0.075 モル量の塩化アルミニウムに、0.1 モル量の N-ベンジルアントラニル酸メチルおよび 0.075 モル量のアジリジンを添加して 90℃ で 45 分間加熱攪拌し、次いで反応液を氷冷水に加えることにより、1-ベンジル-2,3-ジヒドロ-4H-1,4-ベンゾジアゼピン-5-オンの結晶が得られる。



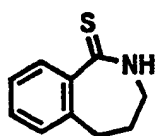
原料合成例 21

塩化アルミニウム、N-メチルアントラニル酸メチルおよびアジリジンを用いて原料合成例 20 と同様な反応および処理を行うことにより、2,3-ジヒドロ-1-メチル-4H-1,4-ベンゾジアゼピン-5-オンが得られる。



原料合成例 22

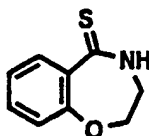
原料合成例1で得られた2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-2-ベンゾアゼピン-1-オン0.97gおよびLawesson試薬1.33gを加えた30mlトルエン溶液を3~4時間加熱還流した。反応終了後、反応液を炭酸水素ナトリウム水溶液にて処理し有機層を酢酸エチルにて抽出し、飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。溶媒を減圧下留去し、得られた固体をトルエンから再結晶を行うことにより、2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-2-ベンゾアゼピン-1-チオン1.1gを得た。



$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ = 3.16 (2H, t, J = 5.9 Hz), 3.38 (2H, dd, J = 5.9, 6.6 Hz), 7.39 (2H, m), 7.51-7.54 (1H, m), 7.67-7.71 (1H, m), 8.14 (1H, br)

原料合成例23

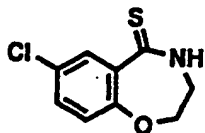
原料合成例2で得られた2, 3-ジヒドロ-4H-1, 4-ベンゾオキサゼピン-5-オン44gおよびLawesson試薬55gを加えた300mlトルエン溶液を3~4時間加熱還流した。反応終了後、反応液を炭酸水素ナトリウム水溶液にて処理し有機層を酢酸エチルにて抽出し、飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。溶媒を減圧下留去し、得られた固体をトルエンから再結晶を行うことにより、2, 3-ジヒドロ-4H-1, 4-ベンゾオキサゼピン-5-チオン48gを得た。



$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ = 3.50 (2H, dd, J = 5.9, 11.2 Hz), 4.42 (2H, dd, J = 5.9, 11.2 Hz), 7.04 (1H, dd, J = 1.3, 7.9 Hz), 7.19 (1H, ddd, J = 1.3, 7.2, 8.4 Hz), 7.42 (1H, ddd, J = 2.0, 7.9, 8.4 Hz), 8.01 (1H, dd, J = 2.0, 7.2 Hz), 9.83 (1H, br)

原料合成例 24

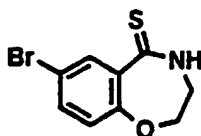
原料合成例 3 で得られた 7-クロロ-2, 3-ジヒドロ-4H-1, 4-ベンゾオキサゼピン-5-オン 5 g および Lawesson 試薬 5.3 g を加えた 50 ml トルエン溶液を 3~4 時間加熱還流した。反応終了後、反応液を炭酸水素ナトリウム水溶液にて処理し、有機層を酢酸エチルにて抽出し、飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。減圧下溶媒を留去し得られた固体をトルエンから再結晶することにより、7-クロロ-2, 3-ジヒドロ-4H-1, 4-ベンゾオキサゼピン-5-チオン 4.2 g を得た。



融点 127~128°C

原料合成例 25

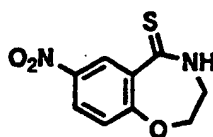
原料合成例 4 で得られた 7-ブロモ-2, 3-ジヒドロ-4H-1, 4-ベンゾオキサゼピン-5-オン 5.2 g および Lawesson 試薬 4.5 g を加えた 50 ml トルエン溶液を 3~4 時間加熱還流した。反応終了後、反応液を炭酸水素ナトリウム水溶液にて処理し、有機層を酢酸エチルにて抽出し、飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し得られた固体をトルエンから再結晶することにより、7-ブロモ-2, 3-ジヒドロ-4H-1, 4-ベンゾオキサゼピン-5-チオン 4.8 g を得た。



融点 139～141℃

原料合成例 26

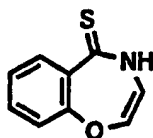
原料合成例 5 で得られた 2, 3-ジヒドロ-7-ニトロ-4H-1, 4-ベンゾオキサゼピン-5-オン 2.0 g および Lawesson 試薬 1.0 g を加えた 30 ml トルエン溶液を 3～4 時間加熱還流した。反応終了後、反応液を炭酸水素ナトリウム水溶液にて処理し、有機層を酢酸エチルにて抽出し、飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し得られた固体をトルエンから再結晶することにより、2, 3-ジヒドロ-7-ニトロ-4H-1, 4-ベンゾオキサゼピン-5-チオン 1.8 g を得た。



融点 231～232℃

原料合成例 27

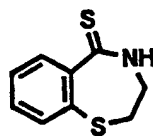
原料合成例 6 で得られた 1, 4-ベンゾオキサゼピン-5 (4H)-オン 5 g および Lawesson 試薬 6.5 g を加えた 60 ml トルエン溶液を 3～4 時間加熱還流した。反応終了後、反応液を炭酸水素ナトリウム水溶液にて処理し、有機層を酢酸エチルにて抽出し、飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し得られた固体をトルエンから再結晶することにより、1, 4-ベンゾオキサゼピン-5 (4H)-チオン 3.4 g を得た。



融点 110～112℃

原料合成例 28

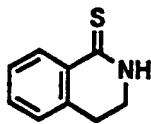
原料合成例 7 で得られた 2, 3-ジヒドロ-4H-1, 4-ベンゾチアゼピン-5-オン 5.4 g および Lawesson 試薬 6.7 g を加えた 120 ml トルエン溶液を 3～4 時間加熱還流した。反応終了後、反応液を炭酸水素ナトリウム水溶液にて処理し、有機層を酢酸エチルにて抽出し、飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し得られた固体をトルエンから再結晶することにより、2, 3-ジヒドロ-4H-1, 4-ベンゾチアゼピン-5-チオン 3.8 g を得た。



融点 142～145℃

原料合成例 29

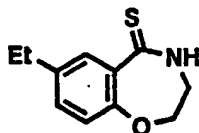
原料合成例 8 で得られた 3, 4-ジヒドロイソキノリン-1-オン 11.2 g および Lawesson 試薬 17 g を加えた 200 ml トルエン溶液を 3～4 時間加熱還流した。反応終了後、反応液を炭酸水素ナトリウム水溶液にて処理し、有機層を酢酸エチルにて抽出し、飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し得られた固体をトルエンから再結晶することにより、3, 4-ジヒドロイソキノリン-1-チオン 10.2 g を得た。



融点 95～98℃

原料合成例 30

原料合成例 9 で得られた 2, 3-ジヒドロ-7-エチル-4H-1, 4-ベンゾチアゼピン-5-オン 4.5 g、Lawesson 試薬 4.8 g のトルエン溶液 50 ml を溶媒環流温度で 6 時間加熱攪拌した。反応終了後、反応液を炭酸カリウム水溶液にて処理し、有機層を酢酸エチルにて抽出し、飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。次に、減圧下溶媒を留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝20：1）にて分離精製することにより 2, 3-ジヒドロ-7-エチル-4H-1, 4-ベンゾチアゼピン-5-チオン 4.5 g を得た。

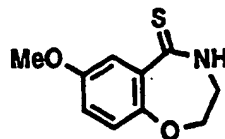


融点 81～82℃

原料合成例 31

原料合成例 10 で得られた 2, 3-ジヒドロ-7-メトキシ-4H-1, 4-ベンゾチアゼピン-5-オン 3.9 g、Lawesson 試薬 4.1 g のトルエン溶液 50 ml を溶媒環流温度で 6 時間加熱攪拌した。反応終了後、反応液を炭酸カリウム水溶液にて処理し、有機層を酢酸エチルにて抽出し、飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。次に、減圧下溶媒を留去し得られた残渣にトルエンを加え結晶化させた後、トルエンにて再結晶することにより 2, 3-ジヒドロ-7-メトキシ-4H-1, 4-ベンゾチアゼピン-5-チオン、

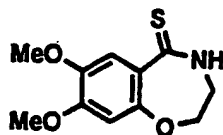
4. 5 gを得た。



融点 111 ~ 112 °C

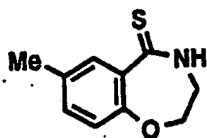
原料合成例 3 2

原料合成例 1 1 で得られる 2, 3-ジヒドロ-7, 8-ジメトキシ-4H-1, 4-ベンゾチアゼピン-5-オン、Lawesson 試薬を用いて原料合成例 2 と同様な反応操作を行うことにより 2, 3-ジヒドロ-7, 8-ジメトキシ-4H-1, 4-ベンゾチアゼピン-5-チオンが得られる。



原料合成例 3 3

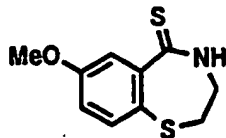
原料合成例 1 2 で得られる 2, 3-ジヒドロ-7-メチル-4H-1, 4-ベンゾオキサゼピン-5-オンおよび Lawesson 試薬を用いて原料合成例 2 と同様な反応および処理を行うことにより、2, 3-ジヒドロ-7-メチル-4H-1, 4-ベンゾオキサゼピン-5-チオンが得られる。



原料合成例 3 4

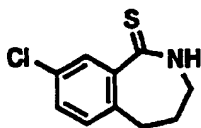
原料合成例 1 3 で得られる 2, 3-ジヒドロ-7-メトキシ-4H-1, 4-ベンゾチアゼピン-5-オンおよび Lawesson 試薬を用いて原料合成例 2

2と同様な反応および処理を行うことにより、2, 3-ジヒドロ-7-メトキシ-4H-1, 4-ベンゾチアゼピン-5-チオンが得られる。



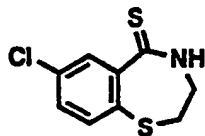
原料合成例 3 5

原料合成例 1 4 で得られた 7-クロロ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-2-ベンゾアゼピン-1-オンおよび Lawesson 試薬を用いて原料合成例 2 2 と同様な反応および処理を行うことにより、7-クロロ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-2-ベンゾアゼピン-1-チオンが得られる。



原料合成例 3 6

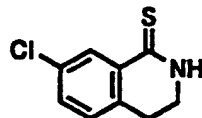
原料合成例 1 5 で得られた 7-クロロ-2, 3-ジヒドロ-4H-1, 4-ベンゾチアゼピン-5-オンおよび Lawesson 試薬を用いて原料合成例 2 2 と同様な反応および処理を行うことにより、7-クロロ-2, 3-ジヒドロ-4H-1, 4-ベンゾチアゼピン-5-チオンが得られる。



原料合成例 3 7

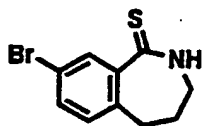
原料合成例 1 6 で得られる 7-クロロ-3, 4-ジヒドロイソキノリン-1-オンおよび Lawesson 試薬を用いて原料合成例 2 2 と同様な反応および

処理を行うことにより、7-クロロ-3, 4-ジヒドロイソキノリン-1-チオンが得られる。



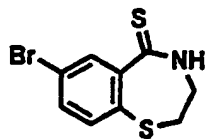
原料合成例 3 8

原料合成例 1 7 で得られる 7-ブロモ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-2-ベンゾアゼピン-1-オンおよび Lawesson 試薬を用いて原料合成例 2 2 と同様な反応および処理を行うことにより、7-ブロモ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-2-ベンゾアゼピン-1-チオンが得られる。



原料合成例 3 9

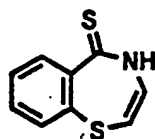
原料合成例 1 8 で得られる 7-ブロモ-2, 3-ジヒドロ-4H-1, 4-ベンゾチアゼピン-5-オンおよび Lawesson 試薬を用いて原料合成例 2 2 と同様な反応および処理を行うことにより、7-ブロモ-2, 3-ジヒドロ-4H-1, 4-ベンゾチアゼピン-5-チオンが得られる。



原料合成例 4 0

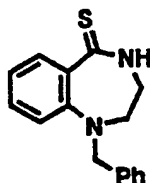
原料合成例 1 9 で得られる 1, 4-ベンゾチアゼピン-5-オンおよび Lawesson 試薬を用いて原料合成例 2 2 と同様な反応および処理を行うこ

とにより、1, 4-ベンゾチアゼピン-5-チオンが得られる。



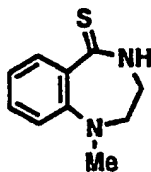
原料合成例 4 1

原料合成例 2 0 で得られる 1-ベンジル-2, 3-ジヒドロ-4H-1, 4-ベンゾジアゼピン-5-オンおよび Lawesson 試薬を用いて原料合成例 2 8 と同様な反応および処理を行うことにより、1-ベンジル-2, 3-ジヒドロ-4H-1, 4-ベンゾジアゼピン-5-チオンが得られる。



原料合成例 4 2

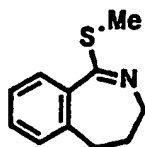
原料合成例 2 1 で得られる 2, 3-ジヒドロ-1-メチル-4H-1, 4-ベンゾジアゼピン-5-オンおよび Lawesson 試薬を用いて原料合成例 2 2 と同様な反応および処理を行うことにより、2, 3-ジヒドロ-1-メチル-4H-1, 4-ベンゾジアゼピン-5-チオンが得られる。



原料合成例 4 3

原料合成例 2 2 で得られた 2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-2-ベンゾアゼピン-1-チオン 1.1 g を水 20 ml とテトラヒドロフラン 20 ml から成る混合溶媒に溶解させた後、水酸化カリウム 0.7 g およびヨウ化メチル 1 g

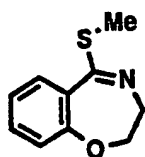
を加え、室温下1時間攪拌した。反応終了後、反応液を水で処理し、有機層を酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残渣にn-ヘキサンを加えることにより結晶として4, 5-ジヒドロ-1-メチルチオ-3H-2-ベンゾアゼピン0.6gを得た。



融点64～65℃

原料合成例44

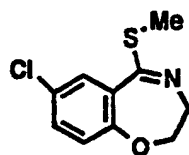
原料合成例23で得られた2, 3-ジヒドロ-4H-1, 4-ベンゾオキサゼピン-5-チオン48.0gを水200mlとテトラヒドロフラン200mlから成る混合溶媒に溶解させた後、水酸化カリウム30gおよびヨウ化メチル162gを加え、室温下1時間攪拌した。反応終了後、反応液を水で処理し、有機層を酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルムのみ)にて分離精製することにより、2, 3-ジヒドロ-5-メチルチオ-1, 4-ベンゾオキサゼピン41.0gを得た。



$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ = 2.58 (3H, s), 3.74 (2H, t, J = 5.3 Hz), 4.54 (2H, t, J = 5.3 Hz), 7.03 (1H, dd, J = 1.3, 7.9 Hz), 7.11 (1H, ddd, J = 2.0, 7.3, 7.9 Hz), 7.37 (1H, ddd, J = 1.3, 7.3, 7.9 Hz), 7.57 (1H, dd, 2.0, 7.9 Hz)

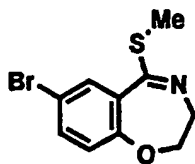
原料合成例 4 5

原料合成例 2 4 で得られた 7-クロロ-2, 3-ジヒドロ-4H-1, 4-ベンゾオキサゼピン-5-チオン 4. 0 g を水 40 ml とテトラヒドロフラン 40 ml から成る混合溶媒に溶解させた後、水酸化カリウム 2. 1 g およびヨウ化メチル 2. 3 g を加え、室温下 1 時間攪拌した。反応終了後、反応液を水で処理し、有機層を酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルムのみ）にて分離精製することにより、7-クロロ-2, 3-ジヒドロ-5-メチルチオ-1, 4-ベンゾオキサゼピン 4 4. 2 g を得た。



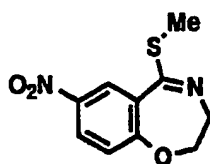
原料合成例 4 6

原料合成例 2 5 で得られた 7-ブロモ-2, 3-ジヒドロ-4H-1, 4-ベンゾオキサゼピン-5-チオン 4. 8 g を水 50 ml とテトラヒドロフラン 50 ml から成る混合溶媒に溶解させた後、水酸化カリウム 2. 1 g およびヨウ化メチル 3 g を加え、室温下 1 時間攪拌した。反応終了後、反応液を水で処理し、有機層を酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルムのみ）にて分離精製することにより、7-ブロモ-2, 3-ジヒドロ-5-メチルチオ-1, 4-ベンゾオキサゼピン 5. 2 g を得た。



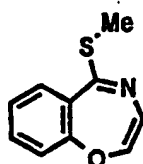
原料合成例 4 7

原料合成例 26 で得られた 2, 3-ジヒドロ-7-ニトロ-4H-1, 4-ベンゾオキサゼピン-5-チオン 1.8 g を水 20 ml とテトラヒドロフラン 20 ml から成る混合溶媒に溶解させた後、水酸化カリウム 0.9 g およびヨウ化メチル 0.55 ml を加え、室温下 1 時間攪拌した。反応終了後、反応液を水で処理し、有機層を酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルムのみ）にて分離精製することにより、2, 3-ジヒドロ-7-ニトロ-5-メチルチオ-1, 4-ベンゾオキサゼピン 1.3 g を得た。



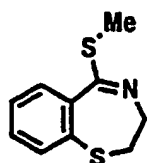
原料合成例 48

原料合成例 27 で得られた 1, 4-ベンゾオキサゼピン-5 (4H)-チオン 3.2 g を水 30 ml とテトラヒドロフラン 30 ml から成る混合溶媒に溶解させた後、水酸化カリウム 2.0 g およびヨウ化メチル 1.26 ml を加え、室温下 1 時間攪拌した。反応終了後、反応液を水で処理し、有機層を酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルムのみ）にて分離精製することにより、5-メチルチオ-1, 4-ベンゾオキサゼピン 2.8 g を得た。



原料合成例 49

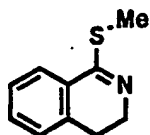
原料合成例 28 で得られた 2, 3-ジヒドロ-4H-1, 4-ベンゾチアゼピン-5-チオン 3.8 g を水 30 ml とテトラヒドロフラン 30 ml から成る混合溶媒に溶解させた後、水酸化カリウム 2.1 g およびヨウ化メチル 3.4 g を加え、室温下 1 時間攪拌した。反応終了後、反応液を水で処理し、有機層を酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルムのみ）にて分離精製することにより、2, 3-ジヒドロ-5-メチルチオ-1, 4-ベンゾチアゼピン 2.1 g を得た。



$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ = 2.49 (3H, s), 3.54 (2H, dd, J = 5.3, 6.9 Hz), 3.69 (2H, dd, J = 4.0, 6.9 Hz), 7.33–7.39 (3H, m), 7.52 (1H, dd, J = 7.3, 9.2 Hz)

原料合成例 50

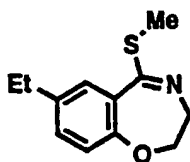
原料合成例 29 で得られた 3, 4-ジヒドロイソキノリン-1-チオン 10.2 g を水 30 ml とテトラヒドロフラン 30 ml から成る混合溶媒に溶解させた後、水酸化カリウム 7 g およびヨウ化メチル 14 g を加え、室温下 1 時間攪拌した。反応終了後、反応液を水で処理し、有機層を酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルムのみ）にて分離精製することにより、3, 4-ジヒドロ-1-メチルチオ-イソキノリン 9.0 g を得た。



$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ = 2.44 (3H, s), 2.73 (2H, t, J = 7.3 Hz), 3.75 (2H, t, J = 7.3 Hz), 7.17 (1H, d, J = 7.3 Hz), 7.27–7.35 (2H, m), 7.64 (1H, dd, J = 1.3, 8.4 Hz)

原料合成例 5 1

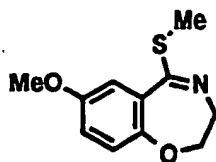
原料合成例 30 で得られた 2, 3-ジヒドロ-7-エチル-4H-1, 4-ベンゾオキサゼピン-5-チオン 3.5 g を水 30 ml とテトラヒドロフラン 30 ml から成る混合溶媒に溶解させた後、水酸化カリウム 1.9 g およびヨウ化メチル 2.3 g を加え、室温下 1 時間攪拌した。反応終了後、反応液を水で処理し、有機層を酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルムのみ）にて分離精製することにより、2, 3-ジヒドロ-5-メチルチオ-1, 4-ベンゾオキサゼピン 3.5 g を得た。



原料合成例 5 2

原料合成例 31 で得られた 2, 3-ジヒドロ-7-メトキシ-4H-1, 4-ベンゾオキサゼピン-5-チオン 3.7 g を水 30 ml とテトラヒドロフラン 30 ml から成る混合溶媒に溶解させた後、水酸化カリウム 1.9 g およびヨウ化メチル 2.3 g を加え、室温下 1 時間攪拌した。反応終了後、反応液を水で処理し、有機層を酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルムのみ）にて分離精製することにより、2, 3-ジヒド

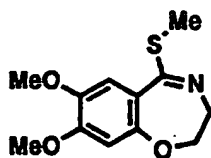
ロー 7-メトキシ-5-メチルチオ-1, 4-ベンゾオキサゼピン 1. 72 g を得た。



融点 46 ~ 48 °C

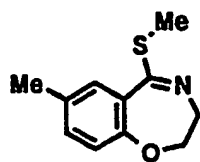
原料合成例 5 3

原料合成例 3 2 で得られる 2, 3-ジヒドロ-7, 8-ジメトキシ-4H-1, 4-ベンゾオキサゼピン-5-チオンおよびヨウ化メチル、水酸化カリウムを用いて原料合成例 2 2 と同様な反応および処理を行うことにより、2, 3-ジヒドロ-7, 8-ジメトキシ-5-メチルチオ-1, 4-ベンゾオキサゼピンが得られる。



原料合成例 5 4

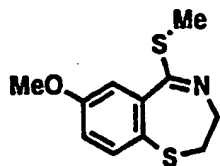
原料合成例 3 3 で得られる 2, 3-ジヒドロ-7-メチル-4H-1, 4-ベンゾオキサゼピン-5-チオンおよびヨウ化メチル、水酸化カリウムを用いて原料合成例 2 2 と同様な反応および処理を行うことにより、2, 3-ジヒドロ-7-メチル-5-メチルチオ-1, 4-ベンゾオキサゼピンが得られる。



原料合成例 5 5

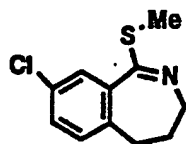
原料合成例 3 4 で得られる 2, 3-ジヒドロ-7-メトキシ-4H-1, 4-ベンゾチアゼピン-5-チオンおよびヨウ化メチル、水酸化カリウムを用いて原料合成例 2 2 と同様な反応および処理を行うことにより、2, 3-ジヒドロ-7

ーメトキシー５ーメチルチオー１，４ーベンゾチアゼピンが得られる。



原料合成例 5 6

原料合成例 3 5 で得られる 7-クロロ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-2-ベンゾアゼピン-1-チオン、およびヨウ化メチル、水酸化カリウムを用いて原料合成例 2 2 と同様な反応および処理を行うことにより、8-クロロ-4, 5-ジヒドロ-1-メチルチオ-3H-2-ベンゾアゼピンが得られる。



原料合成例 5 7

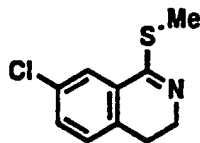
原料合成例 3 6 で得られる 7-クロロ-2, 3-ジヒドロ-4H-1, 4-ベンゾチアゼピン-5-チオンおよびヨウ化メチル、水酸化カリウムを用いて原料合成例 2 2 と同様な反応および処理を行うことにより 7-クロロ-2, 3-ジヒドロ-5-メチルチオ-1, 4-ベンゾチアゼピンが得られる。



原料合成例 5 8

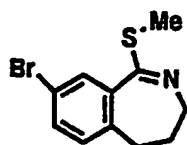
原料合成例 3 7 で得られる 7-クロロ-3, 4-ジヒドロイソキノリン-1-

チオンおよびヨウ化メチル、水酸化カリウムを用いて原料合成例 22 と同様な反応および処理を行うことにより、7-クロロ-3, 4-ジヒドロ-1-メチルチオイソキノリンが得られる。



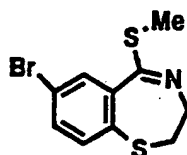
原料合成例 59

原料合成例 38 で得られる 8-ブロモ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-2-ベンゾアゼピン-1-チオンおよびヨウ化メチル、水酸化カリウムを用いて原料合成例 22 と同様な反応および処理を行うことにより、7-ブロモ-3, 4-ジヒドロ-1-メチルチオ-3H-2-ベンゾアゼピンが得られる。



原料合成例 60

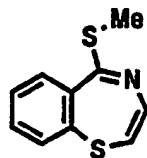
原料合成例 39 で得られる 7-ブロモ-2, 3-ジヒドロ-4H-1, 4-ベンゾチアゼピン-5-チオンおよびヨウ化メチル、水酸化カリウムを用いて原料合成例 22 と同様な反応および処理を行うことにより、7-ブロモ-2, 3-ジヒドロ-5-メチルチオ-1, 4-ベンゾチアゼピンが得られる。



原料合成例 61

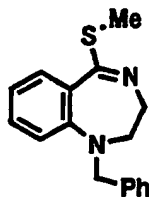
原料合成例 40 で得られる 4H-1, 4-ベンゾチアゼピン-5-チオンおよ

びヨウ化メチル、水酸化カリウムを用いて原料合成例 2 2 と同様な反応および処理を行うことにより、5-メチルチオ-1, 4-ベンゾチアゼピンが得られる。



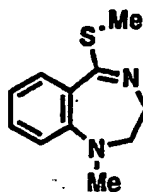
原料合成例 6 2

原料合成例 4 1 で得られる 1-ベンジル-2, 3-ジヒドロ-4H-1, 4-ベンゾジアゼピン-5-チオンおよびヨウ化メチル、水酸化カリウムを用いて原料合成例 4 3 と同様な反応および処理を行うことにより、1-ベンジル-2, 3-ジヒドロ-5-メチルチオ-1, 4-ベンゾジアゼピンが得られる。



原料合成例 6 3

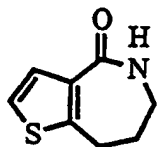
原料合成例 4 2 で得られる 2, 3-ジヒドロ-1-メチル-4H-1, 4-ベンゾジアゼピン-5-チオンおよびヨウ化メチル、水酸化カリウムを用いて原料合成例 4 3 と同様な反応および処理を行うことにより、2, 3-ジヒドロ-1-メチル-5-メチルチオ-1, 4-ベンゾジアゼピンが得られる。



原料合成例 6 4

ヨーロピアン・ジャーナル・オブ・メディシナル・ケミストリー (Eur. J. Med. Chem.) 11 巻, 221 頁 (1976) に記載の方法に従

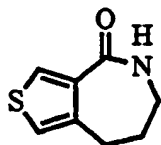
い、6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ〔b〕チオフェン-4-オンを出発原料としてオキシム化およびベックマン転位反応を利用することにより5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-4H-チエノ〔3, 2-c〕アゼピン-4-オンを得た。



以下、原料合成例64と同様な方法を用いることにより、対応するケトンを出発原料として以下の原料合成例65～78に記載のラクタム体が得られる。

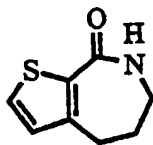
原料合成例65

5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-4H-チエノ〔3, 4-c〕アゼピン-4-オン



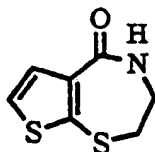
原料合成例66

4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-8H-チエノ〔2, 3-c〕アゼピン-8-オン



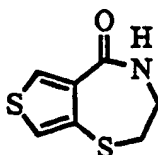
原料合成例67

3, 4-ジヒドロチエノ〔3, 2-f〕-1, 4-チアゼピン-5(2H)-オン



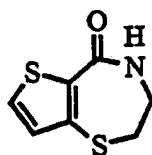
原料合成例 6 8

3, 4-ジヒドロチエノ〔3, 4-f〕-1, 4-チアゼピン-5 (2H) -
オン



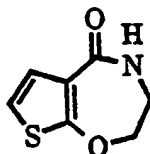
原料合成例 6 9

3, 4-ジヒドロチエノ〔2, 3-f〕-1, 4-チアゼピン-5 (2H) -
オン



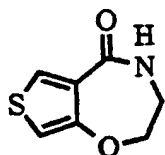
原料合成例 7 0

3, 4-ジヒドロチエノ〔3, 2-f〕-1, 4-オキサゼピン-5 (2H) -
オン



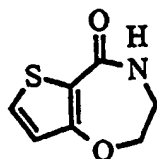
原料合成例 7 1

3, 4-ジヒドロチエノ〔3, 4-f〕-1, 4-オキサゼピン-5 (2H) -
オン



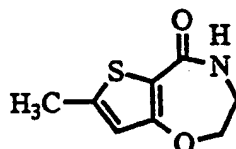
原料合成例 7 2

3, 4-ジヒドロチエノ〔2, 3-f〕-1, 4-オキサゼピン-5 (2H)
-オン



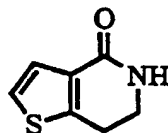
原料合成例 7 3

7-メチル-3, 4-ジヒドロチエノ〔2, 3-f〕-1, 4-オキサゼピン
-5 (2H)-オン



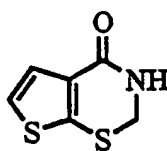
原料合成例 7 4

6, 7-ジヒドロチエノ〔3, 2-c〕ピリジン-4 (5H)-オン



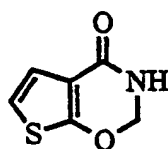
原料合成例 7 5

2, 3-ジヒドロ-4H-チエノ〔3, 2-e〕-1, 3-チアジン-4-オ
ン



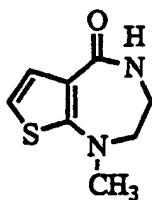
原料合成例 76

2,3-ジヒドロ-4H-チエノ〔3,2-e〕-1,3-オキサジン-4-オン



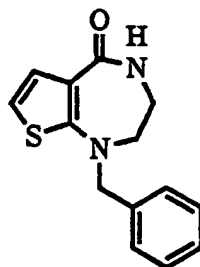
原料合成例 77

1-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-5H-チエノ〔2,3-e〕-1,4-ジアゼピン-5-オン



原料合成例 78

1-ベンジル-1,2,3,4-テトラヒドロ-5H-チエノ〔2,3-e〕-1,4-ジアゼピン-5-オン

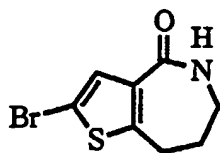


上記原料合成例で得られたラクタム体を出発原料として、有機化学上よく知ら

れた化学反応、例えば、ハロゲン化反応、マンニッヒ反応、フリーデルクラフツ反応などによってチオフェン環を化学修飾することにより原料合成例 79～91 に記載のラクタム誘導体が得られる。

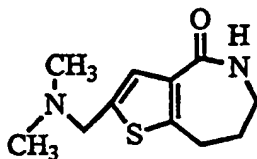
原料合成例 79

2-ブロモ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-4H-チエノ〔3, 2-c〕アゼピン-4-オン



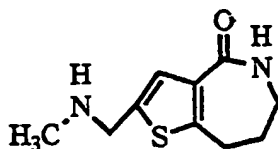
原料合成例 80

2-ジメチルアミノメチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-4H-チエノ〔3, 2-c〕アゼピン-4-オン



原料合成例 81

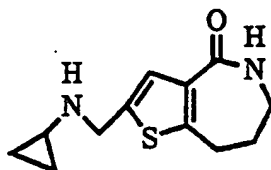
2-メチルアミノメチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-4H-チエノ〔3, 2-c〕アゼピン-4-オン



原料合成例 82

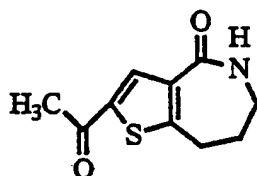
2-シクロプロピルアミノメチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-4H-チ

エノ〔3, 2-c〕アゼピン-4-オン



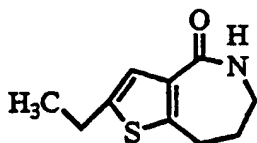
原料合成例 8 3

2-アセチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-4H-チエノ〔3, 2-c〕アゼピン-4-オン



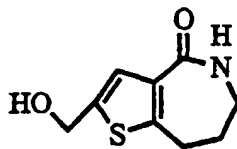
原料合成例 8 4

2-エチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-4H-チエノ〔3, 2-c〕アゼピン-4-オン



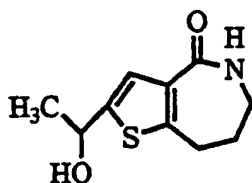
原料合成例 8 5

2-ヒドロキシメチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-4H-チエノ〔3, 2-c〕アゼピン-4-オン



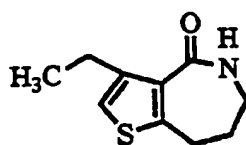
原料合成例 8 6

2-(1-ヒドロキシエチル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-4H-チエノ〔3, 2-c〕アゼピン-4-オン



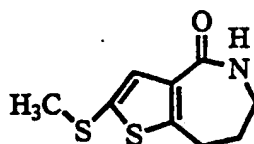
原料合成例 8 7

3-エチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-4H-チエノ〔3, 2-c〕アゼピン-4-オン



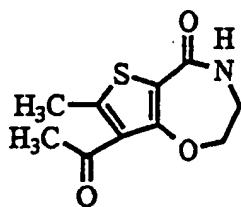
原料合成例 8 8

2-メチルチオ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-4H-チエノ〔3, 2-c〕アゼピン-4-オン



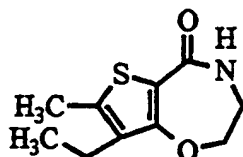
原料合成例 8 9

8-アセチル-7-メチル-3, 4-ジヒドロチエノ〔2, 3-f〕-1, 4-オキサゼピン-5(2H)-オン



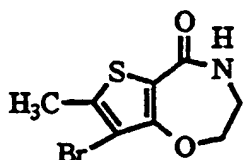
原料合成例 9 0

8-エチル-7-メチル-3,4-ジヒドロチエノ〔2,3-f〕-1,4-オキサゼピン-5(2H)-オン



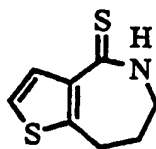
原料合成例 9 1

8-ブロモ-7-メチル-3,4-ジヒドロチエノ〔2,3-f〕-1,4-オキサゼピン-5(2H)-オン



原料合成例 9 2

原料合成例 6 4 で得られた 5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-4H-チエノ〔3, 2-c〕アゼピン-4-オン 50 g のトルエン 500 ml 溶液へ攪拌しながら、Lawesson 試薬 60 g を加え、110℃～120℃にて1～24時間反応させる。冷後、反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液にあげ、酢酸エチルにて抽出し、水洗し、硫酸マグネシウムにて乾燥する。減圧濃縮後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトに付すことにより、淡黄色結晶の 5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-4H-チエノ〔3, 2-c〕アゼピン-4-チオン 47 g を得た。

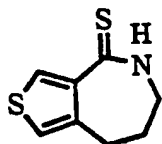


融点 94～96℃

以下、原料合成例 9 2 と同様な方法を用いることにより、対応するラクタム体を出発原料として以下の原料合成例 9 3 ～ 1 1 9 に記載のチオン体を得られる。

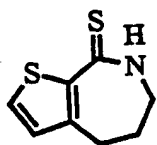
原料合成例 9 3

5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-4H-チエノ〔3, 4-c〕アゼピン-4-チオン



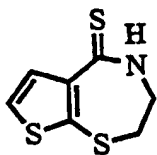
原料合成例 9 4

4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-8H-チエノ〔2, 3-c〕アゼピン-8-チオン



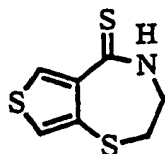
原料合成例 9 5

3, 4-ジヒドロチエノ〔3, 2-f〕-1, 4-チアゼピン-5 (2H)-チオン



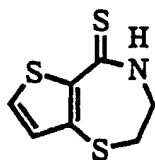
原料合成例 9 6

3, 4-ジヒドロチエノ〔3, 4-f〕-1, 4-チアゼピン-5 (2H)-チオン



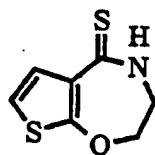
原料合成例 9 7

3, 4-ジヒドロチエノ〔2, 3-f〕-1, 4-チアゼピン-5 (2H) -
チオン



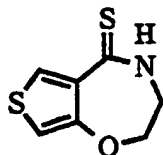
原料合成例 9 8

3, 4-ジヒドロチエノ〔3, 2-f〕-1, 4-オキサゼピン-5 (2H) -
チオン



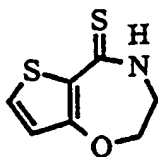
原料合成例 9 9

3, 4-ジヒドロチエノ〔3, 4-f〕-1, 4-オキサゼピン-5 (2H) -
チオン



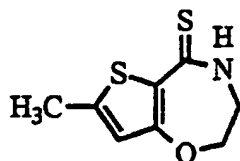
原料合成例 1 0 0

3, 4-ジヒドロチエノ〔2, 3-f〕-1, 4-オキサゼピン-5 (2H) -
チオン



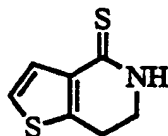
原料合成例 101

7-メチル-3,4-ジヒドロチエノ〔2,3-f〕-1,4-オキサゼピン
-5(2H)-チオン



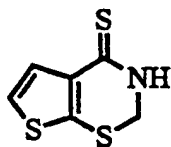
原料合成例 102

6,7-ジヒドロチエノ〔3,2-c〕ピリジン-4(5H)-チオン



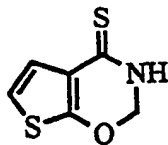
原料合成例 103

2,3-ジヒドロ-4H-チエノ〔3,2-e〕-1,3-チアジン-4-チ
オン



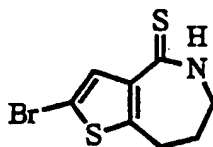
原料合成例 104

2,3-ジヒドロ-4H-チエノ〔3,2-e〕-1,3-オキサジン-4-チ
オン



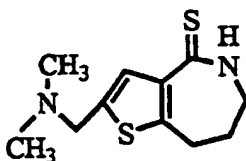
原料合成例 105

2-ブロモ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-4H-チエノ〔3, 2-c〕アゼピン-4-チオン



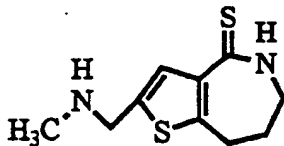
原料合成例 106

2-ジメチルアミノメチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-4H-チエノ〔3, 2-c〕アゼピン-4-チオン



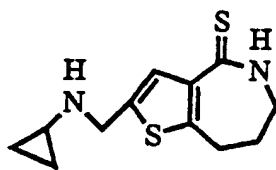
原料合成例 107

2-メチルアミノメチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-4H-チエノ〔3, 2-c〕アゼピン-4-チオン



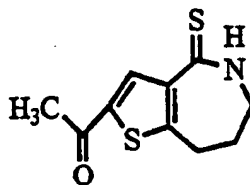
原料合成例 108

2-シクロプロピルアミノメチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-4H-チエノ〔3, 2-c〕アゼピン-4-チオン



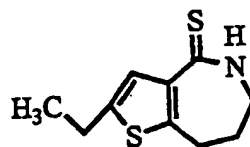
原料合成例 109

2-アセチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-4H-チエノ〔3, 2-c〕アゼピン-4-チオン



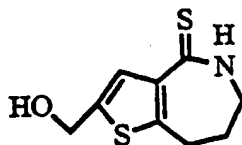
原料合成例 110

2-エチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-4H-チエノ〔3, 2-c〕アゼピン-4-チオン



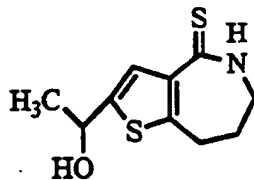
原料合成例 111

2-ヒドロキシメチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-4H-チエノ〔3, 2-c〕アゼピン-4-チオン



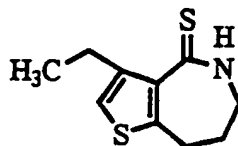
原料合成例 112

2-(1-ヒドロキシエチル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-4H-チエノ〔3, 2-c〕アゼピン-4-チオン



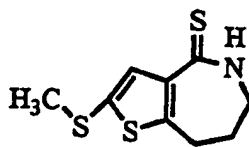
原料合成例 113

3-エチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-4H-チエノ〔3, 2-c〕ア
ゼピン-4-チオン



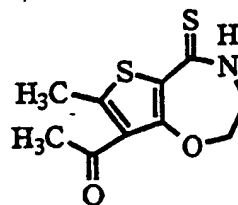
原料合成例 114

2-メチルチオ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-4H-チエノ〔3, 2-c〕ア
ゼピン-4-チオン



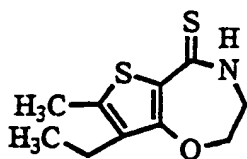
原料合成例 115

8-アセチル-7-メチル-3, 4-ジヒドロチエノ〔2, 3-f〕-1, 4-
オキサゼピン-5(2H)-チオン



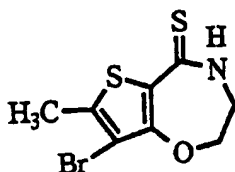
原料合成例 116

8-エチル-7-メチル-3, 4-ジヒドロチエノ〔2, 3-f〕-1, 4-
オキサゼピン-5(2H)-チオン



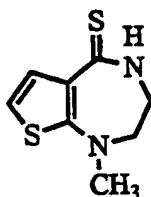
原料合成例 117

8-ブロモ-7-メチル-3,4-ジヒドロチエノ〔2,3-f〕-1,4-オキサゼピン-5(2H)-チオン



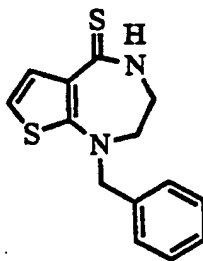
原料合成例 118

1-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-5H-チエノ〔2,3-e〕-1,4-ジアゼピン-5-チオン



原料合成例 119

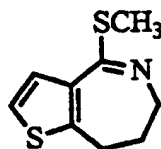
1-ベンジル-1,2,3,4-テトラヒドロ-5H-チエノ〔2,3-e〕-1,4-ジアゼピン-5-チオン



原料合成例 120

原料合成例 92 で得られた 5,6,7,8-テトラヒドロ-4H-チエノ〔3,2-c〕アゼピン-4-チオン 46 g のテトラヒドロフラン 400 ml と水 400 ml 混合溶液へ氷冷下、攪拌しながら、水酸化カリウム 28 g、ヨウ化メチル

17 ml を加え、室温下に2時間攪拌する。反応終了後、酢酸エチルにて抽出し、水洗後、硫酸マグネシウムにて乾燥する。減圧濃縮後、得られた結晶を酢酸エチルとヘキサンの混合溶媒より再結晶を行うことにより、淡黄色結晶の4-メチルチオ-7, 8-ジヒドロ-6H-チエノ〔3, 2-c〕アゼピン4.2 gを得た。

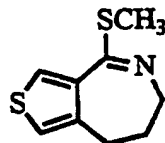


融点 64 ~ 65 °C

以下、原料合成例120と同様な方法を用いることにより、対応するチオン体を出発原料として以下の原料合成例121~147に記載のメチルチオ体が得られる。

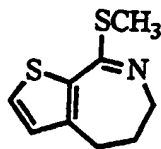
原料合成例 121

4-メチルチオ-7, 8-ジヒドロ-6H-チエノ〔3, 4-c〕アゼピン



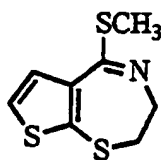
原料合成例 122

8-メチルチオ-5, 6-ジヒドロ-4H-チエノ〔2, 3-c〕アゼピン



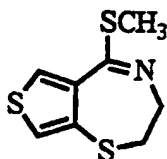
原料合成例 123

5-メチルチオ-2, 3-ジヒドロチエノ〔3, 2-f〕-1, 4-チアゼピン



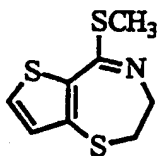
原料合成例 1 2 4

5-メチルチオ-3,4-ジヒドロチエノ〔3,4-f〕-1,4-チアゼピン



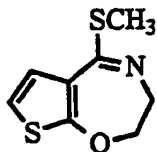
原料合成例 1 2 5

5-メチルチオ-3,4-ジヒドロチエノ〔2,3-f〕-1,4-チアゼピン



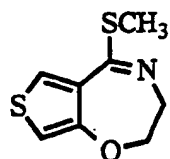
原料合成例 1 2 6

5-メチルチオ-2,3-ジヒドロチエノ〔3,2-f〕-1,4-オキサゼピン



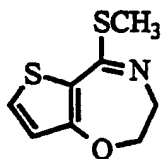
原料合成例 1 2 7

5-メチルチオ-3,4-ジヒドロチエノ〔3,4-f〕-1,4-オキサゼピン



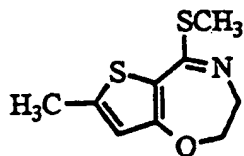
原料合成例 128

5-メチルチオ-3,4-ジヒドロチエノ〔2,3-f〕-1,4-オキサゼピン



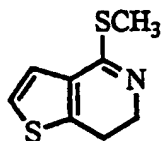
原料合成例 129

7-メチル-5-メチルチオ-3,4-ジヒドロチエノ〔2,3-f〕-1,4-オキサゼピン



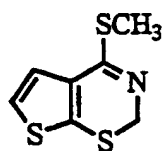
原料合成例 130

4-メチルチオ-6,7-ジヒドロチエノ〔3,2-c〕ピリジン



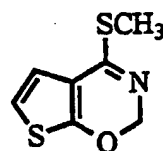
原料合成例 131

4-メチルチオ-2H-チエノ〔3,2-e〕-1,3-チアジン



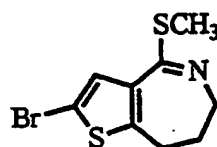
原料合成例 132

4-メチルチオ-2H-チエノ〔3,2-e〕-1,3-オキサジン



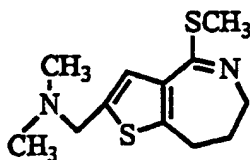
原料合成例 133

2-ブロモ-4-メチルチオ-7,8-ジヒドロ-6H-チエノ〔3,2-c〕アゼピン



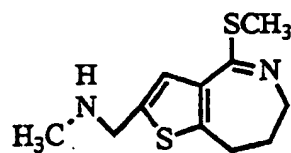
原料合成例 134

2-ジメチルアミノメチル-4-メチルチオ-7,8-ジヒドロ-6H-チエノ〔3,2-c〕アゼピン



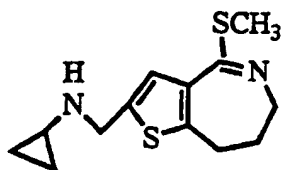
原料合成例 135

2-メチルアミノメチル-4-メチルチオ-7,8-ジヒドロ-6H-チエノ〔3,2-c〕アゼピン



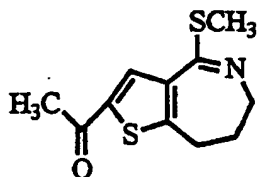
原料合成例 136

2-シクロプロピルアミノメチル-4-メチルチオ-7,8-ジヒドロ-6H-チエノ〔3,2-c〕アゼピン



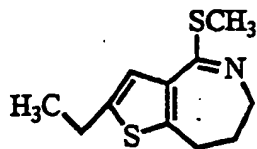
原料合成例 137

2-アセチル-4-メチルチオ-7,8-ジヒドロ-6H-チエノ〔3,2-c〕アゼピン



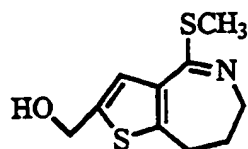
原料合成例 138

2-エチル-4-メチルチオ-7,8-ジヒドロ-6H-チエノ〔3,2-c〕アゼピン



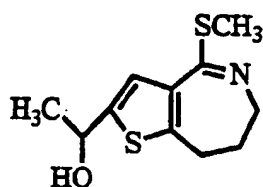
原料合成例 139

2-ヒドロキシメチル-4-メチルチオ-7,8-ジヒドロ-6H-チエノ〔3,2-c〕アゼピン



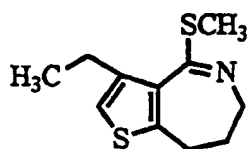
原料合成例 140

2-(1-ヒドロキシエチル)-4-メチルチオ-7,8-ジヒドロ-6H-チエノ〔3,2-c〕アゼピン



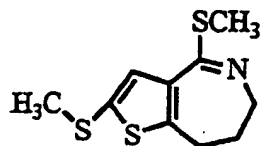
原料合成例 141

3-エチル-4-メチルチオ-7,8-ジヒドロ-6H-チエノ〔3,2-c〕アゼピン



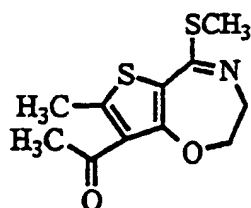
原料合成例 142

3,4-ジメチルチオ-7,8-ジヒドロ-6H-チエノ〔3,2-c〕アゼピン



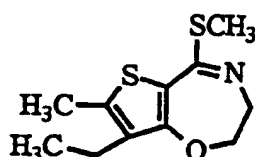
原料合成例 143

8-アセチル-7-メチル-5-メチルチオ-3,4-ジヒドロチエノ〔2,3-f〕-1,4-オキサゼピン



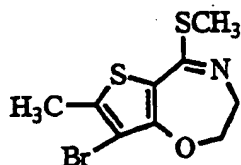
原料合成例 1 4 4

8-エチル-7-メチル-5-メチルチオ-3,4-ジヒドロチエノ〔2,3-f〕-1,4-オキサゼピン



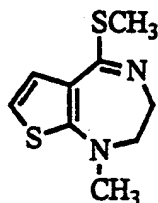
原料合成例 1 4 5

8-ブromo-7-メチル-5-メチルチオ-3,4-ジヒドロチエノ〔2,3-f〕-1,4-オキサゼピン



原料合成例 1 4 6

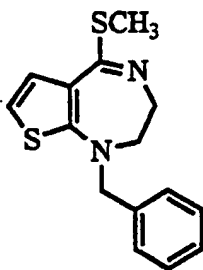
1-メチル-5-メチルチオ-2,3-ジヒドロ-1H-チエノ〔2,3-e〕-1,4-ジアゼピン



原料合成例 1 4 7

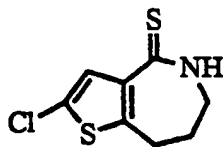
1-ベンジル-5-メチルチオ-2,3-ジヒドロ-1H-チエノ〔2,3-e〕-1,4-ジアゼピン

e) -1, 4-ジアゼピン



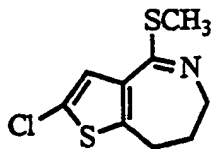
原料合成例 148

原料合成例 64 で得られた 5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-4H-チエノ〔3, 2-c〕アゼピン-4-オン 4 g のジメチルホルムアミド 50 ml 溶液へ攪拌しながら、1-クロロコハク酸イミド 3.5 g を加え、80℃にて 1~24 時間反応させる。反応終了後、反応液を氷水中に注ぎ、酢酸エチルにて抽出し、水洗後、硫酸マグネシウムにて乾燥する。減圧濃縮し、得られた残渣をトルエン 50 ml に溶解し、攪拌しながら Lawesson 試薬 60 g を加え、110℃~120℃にて 1~24 時間反応させる。冷後、反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液にあげ、酢酸エチルにて抽出し、水洗し、硫酸マグネシウムにて乾燥する。減圧濃縮後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトに付すことにより、淡黄色結晶の 2-クロロ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-4H-チエノ〔3, 2-c〕アゼピン-4-チオン 2.2 g を得た。



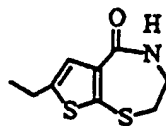
原料合成例 149

原料合成例 148 で得られた 2-クロロ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-4H-チエノ〔3, 2-c〕アゼピン-4-チオンを用いて原料合成例 116 と同様の反応及び処理を行うことにより 2-クロロ-4-メチルチオ-7, 8-ジヒドロ-6H-チエノ〔3, 2-c〕アゼピンを得た。



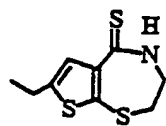
原料合成例 150

7-エチル-3,4-ジヒドロチエノ〔3,2-f〕-1,4-チアゼピン-5(2H)-オン



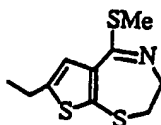
原料合成例 151

7-エチル-3,4-ジヒドロチエノ〔3,2-f〕-1,4-チアゼピン-5(2H)-チオン



原料合成例 152

7-エチル-5-メチルチオ-2,3-ジヒドロチエノ〔3,2-f〕〔1,4〕チアゼピン

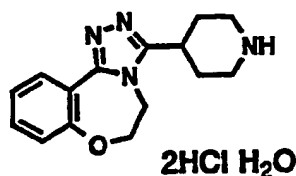


実施例 1

原料合成例 44 で得られた 2,3-ジヒドロ-5-メチルチオ-1,4-ベンゾオキサゼピン 10 g と 1-(第3級ブトキシカルボニル)ピペリジン-4-カ

ルボヒドラジド 16.4 g を加えたブタノール溶液 200 ml を還流温度で 3～4 時間加熱攪拌を行った。反応終了後、減圧下溶媒を留去し、これに水、および酢酸エチルを加え、有機層を分離抽出し、飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝30：1）にて分離精製を行うことにより、3-（1-（第3級ブトキシカルボニル）ピペリジン-4-イル）-5,6-ジヒドロ-1,2,4-トリアゾロ[4,3-d][1,4]ベンゾオキサゼピン 8.1 g を得た。融点 181～183℃。

上記化合物 8.1 g を氷冷下トリフルオロ酢酸 80 ml に加えた。反応終了後、反応液を炭酸カリウム水溶液にて処理し、酢酸エチルで有機層を抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣に飽和塩化水素-イソプロピルアルコール 10 ml を加えることにより固体を得た。これをメタノールから再結晶を行うことにより、5,6-ジヒドロ-3-（ピペリジン-4-イル）-1,2,4-トリアゾロ[4,3-d][1,4]ベンゾオキサゼピン・2塩酸塩 1水和物 5.2 g を得た。

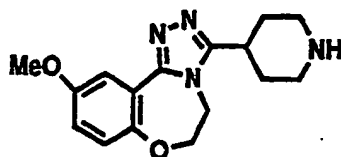


融点 293～295℃

実施例 2

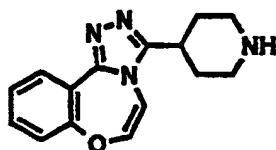
原料合成例 31 で得られた 2,3-ジヒドロ-7-メトキシ-5-メチルチオ-1,4-ベンゾオキサゼピンおよび 1-（第3級ブトキシカルボニル）ピペリジン-4-カルボヒドラジドを用いて実施例 1 と同様な反応および処理を行うことにより、5,6-ジヒドロ-10-メトキシ-3-（ピペリジン-4-イル）-1,2,4-トリアゾロ[4,3-d][1,4]ベンゾオキサゼピンが得ら

れる。



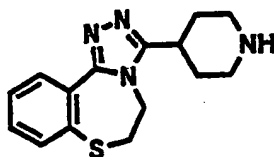
実施例 3

原料合成例 48 で得られた 5-メチルチオ-1,4-ベンゾオキサゼピンおよび 1-(第 3 級ブトキシカルボニル)ピペリジン-4-カルボヒドラジドを用いて実施例 1 と同様な反応および処理を行うことにより、3-(ピペリジン-4-イル)-トリアゾロ[4,3-d][1,4]ベンゾオキサゼピンが得られる。



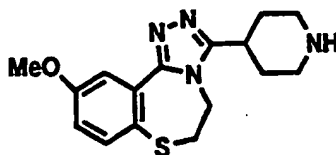
実施例 4

原料合成例 49 で得られた 2,3-ジヒドロ-5-メチルチオ-1,4-ベンゾチアゼピンおよび 1-(第 3 級ブトキシカルボニル)ピペリジン-4-カルボヒドラジドを用いて実施例 1 と同様な反応および処理を行うことにより、3-(ピペリジン-4-イル)-1,2,4-トリアゾロ[4,3-d][1,4]ベンゾチアゼピンが得られる。



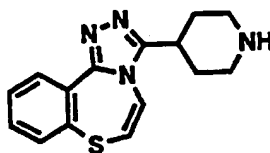
実施例 5

原料合成例 55 で得られる 2, 3-ジヒドロ-10-メトキシ-5-メチルチオ-1, 4-ベンゾチアゼピンおよび 1-(第 3 級ブトキシカルボニル)ピペリジン-4-カルボヒドラジドを用いて実施例 1 と同様な反応および処理を行うことにより、5, 6-ジヒドロ-10-メトキシ-3-(ピペリジン-4-イル)-1, 2, 4-トリアゾロ[4, 3-d][1, 4]ベンゾチアゼピンが得られる。



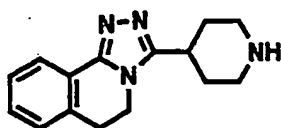
実施例 6

原料合成例 61 で得られる 5-メチルチオ-1, 4-ベンゾチアゼピンおよび 1-(第 3 級ブトキシカルボニル)ピペリジン-4-カルボヒドラジドを用いて実施例 1 と同様な反応および処理を行うことにより、3-(ピペリジン-4-イル)-1, 2, 4-トリアゾロ[4, 3-d][1, 4]ベンゾチアゼピンが得られる。



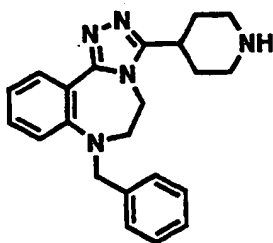
実施例 7

原料合成例 50 で得られた 1-メチルチオ-3, 4-ジヒドロイソキノリンおよび 1-(第 3 級ブトキシカルボニル)ピペリジン-4-カルボヒドラジドを用いて実施例 1 と同様な反応および処理を行うことにより、5, 6-ジヒドロ-3-(ピペリジン-4-イル)-1, 2, 4-トリアゾロ[4, 3-a]イソキノリンが得られる。



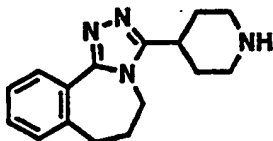
実施例 8

原料合成例 6 2 で得られる 1-ベンジル-2, 3-ジヒドロ-5-メチルチオ-1, 4-ベンゾジアゼピンおよび 1-(第 3 級ブトキシカルボニル) ピペリジン-4-カルボヒドラジドを用いて実施例 1 と同様な反応および処理を行うことにより、7-ベンジル-3-(ピペリジン-4-イル)-1, 2, 4-トリアゾロ[4, 3-d][1, 4]ベンゾジアゼピンが得られる。



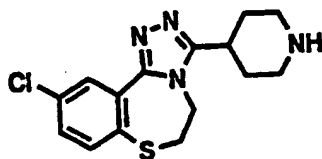
実施例 9

原料合成例 4 3 で得られた 4, 5-ジヒドロ-1-メチルチオ-3H-2-ベンゾアゼピンおよび 1-(第 3 級ブトキシカルボニル) ピペリジン-4-カルボヒドラジドを用いて実施例 1 と同様な反応および処理を行うことにより、3-(ピペリジン-4-イル)-6, 7-ジヒドロ-5H-1, 2, 4-トリアゾロ[3, 4-a][2]ベンゾアゼピンが得られる。



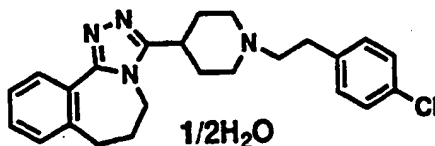
実施例 10

原料合成例 57 で得られる 7-クロロ-2, 3-ジヒドロ-5-メチルチオ-1, 4-ベンゾチアゼピンおよび 1-(第 3 級ブトキシカルボニル) ピペリジン-4-カルボヒドラジドを用いて実施例 1 と同様な反応および処理を行うことにより、10-クロロ-5, 6-ジヒドロ-3-(ピペリジン-4-イル)-1, 2, 4-トリアゾロ[4, 3-d][1, 4]ベンゾチアゼピンが得られる。



実施例 11

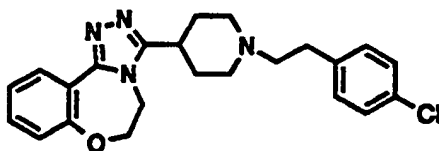
原料合成例 43 で得られた 4, 5-ジヒドロ-1-メチルチオ-3H-2-ベンゾアゼピン 0.6 g および 1-(2-(4-クロロフェニル)エチル)ピペリジン-4-カルボヒドラジド 1.0 g を 1, 3-ジメチル-2-イミダゾリジノン 100 ml に加え、280℃で 3~4 時間攪拌した。反応液を水にて処理し、有機層を酢酸エチルにて抽出し、飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール=30：1）にて分離精製することにより、3-(1-(2-(4-クロロフェニル)エチル)ピペリジン-4-イル)-6, 7-ジヒドロ-5H-1, 2, 4-トリアゾロ[3, 4-a][2]ベンゾアゼピン・1/2水和物 0.32 g を得た。



204℃分解

実施例 12

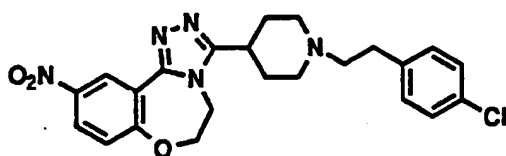
原料合成例 4 4 で得られた 2, 3-ジヒドロ-5-メチルチオ-1, 4-ベンゾオキサゼピン 2. 4 g および 1-(2-(4-クロロフェニル)エチル)ピペリジン-4-カルボヒドラジド 3. 8 g を 1, 3-ジメチル-2-イミダゾリジノン 100 ml に加え、280℃で2～3時間攪拌した。反応液を水にて処理し、有機層を酢酸エチルにて抽出し、飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝30：1）にて分離精製することにより、3-(1-(2-(4-クロロフェニル)エチル)ピペリジン-4-イル)-5, 6-ジヒドロ-1, 2, 4-トリアゾロ[4, 3-d][1, 4]ベンゾオキサゼピン 1. 8 g を得た。



融点 198℃

実施例 13

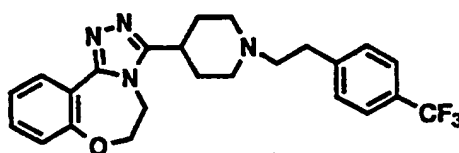
原料合成例 4 7 で得られた 2, 3-ジヒドロ-5-メチルチオ-7-ニトロ-1, 4-ベンゾオキサゼピン 1. 3 g および 1-(2-(4-クロロフェニル)エチル)ピペリジン-4-カルボヒドラジド 31. 6 g を n-ブタノール 60 ml に加え、120～130℃で2日間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣に水および酢酸エチルを加え、有機層を分離抽出し、飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝30：1）にて分離精製することにより、3-(1-(2-(4-クロロフェニル)エチル)ピペリジン-4-イル)-5, 6-ジヒドロ-10-ニトロ-1, 2, 4-トリアゾロ[4, 3-d][1, 4]ベンゾオキサゼピン 1. 1 g を得た。



融点 169 ~ 170 °C

実施例 14

原料合成例 44 で得られた 2, 3-ジヒドロ-5-メチルチオ-1, 4-ベンゾオキサゼピン 1. 2 g および 1-(2-(4-トリフルオロメチルフェニル)エチル)ピペリジン-4-カルボヒドラジド 2. 5 g を 1, 3-ジメチル-2-イミダゾリジノン 150 ml に加え、280 °C で 2 ~ 3 時間攪拌した。反応液を水にて処理し、有機層を酢酸エチルにて抽出し、飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール = 30 : 1）にて分離精製することにより、5, 6-ジヒドロ-3-(1-(2-(4-トリフルオロメチルフェニル)エチル)ピペリジン-4-イル)-1, 2, 4-トリアゾロ[4, 3-d][1, 4]ベンゾオキサゼピン 1. 0 g を得た。

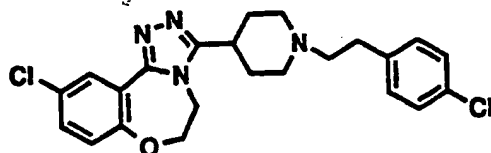


融点 215 ~ 217 °C

実施例 15

原料合成例 45 で得られた 7-クロロ-2, 3-ジヒドロ-5-メチルチオ-1, 4-ベンゾオキサゼピン 2. 0 g および 1-(2-(4-クロロフェニル)エチル)ピペリジン-4-カルボヒドラジド 2. 4 g を n-ブタノール 50 ml に加え、120 ~ 130 °C で 2 日間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣に水および酢酸エチルを加え、有機層を分離抽出し、飽和食塩水にて洗浄後、

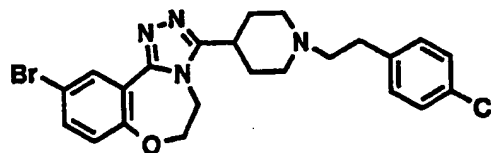
無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝20：1）にて分離精製することにより、10-クロロ-3-（1-（2-（4-クロロフェニル）エチル）ピペリジン-4-イル）-5,6-ジヒドロ-1,2,4-トリアゾロ[4,3-d][1,4]ベンゾオキサゼピン0.7gを得た。



融点182～184℃

実施例16

原料合成例46で得られた7-ブロモ-2,3-ジヒドロ-5-メチルチオ-1,4-ベンゾオキサゼピン2.0gおよび1-（2-（4-クロロフェニル）エチル）ピペリジン-4-カルボヒドラジド2.0gをn-ブタノール50mlに加え、還流温度で2日間還流した。減圧下溶媒を留去し、水および酢酸エチルを加え、有機層を分離抽出し、飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝20：1）にて分離精製することにより、10-ブロモ-3-（1-（2-（4-クロロフェニル）エチル）ピペリジン-4-イル）-5,6-ジヒドロ-1,2,4-トリアゾロ[4,3-d][1,4]ベンゾオキサゼピン0.8gを得た。

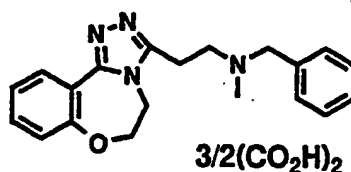


融点190～192℃

実施例17

原料合成例44で得られた2,3-ジヒドロ-5-メチルチオ-1,4-ベン

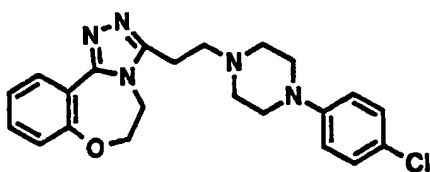
ゾオキサゼピン 0.58 g および 2-(N-ベンジル-N-メチルアミノ)エチルカルボヒドラジド 0.62 g を n-ブタノール 10 ml に加え、120～130℃で24時間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣に水および酢酸エチルを加え、有機層を分離抽出し、飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(クロロホルム：メタノール＝20：1)にて分離精製後、溶出液にシュウ酸 73 mg を含むイソプロピルアルコール溶液を加えることにより固体を得た。これをメタノールから再結晶することにより、3-(2-(N-ベンジル-N-メチルアミノ)エチル)-5,6-ジヒドロ-1,2,4-トリアゾロ[4,3-d][1,4]ベンゾオキサゼピン・3/2シュウ酸塩 0.17 g を得た。



融点 183℃

実施例 18

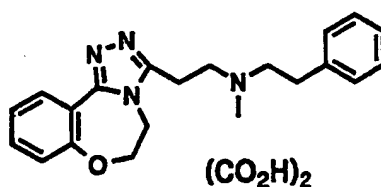
原料合成例 44 で得られた 2,3-ジヒドロ-5-メチルチオ-1,4-ベンゾオキサゼピン 0.58 g および 2-(4-(4-クロロフェニル)ピペラジン-1-イル)エチルカルボヒドラジド 0.85 g を n-ブタノール 10 ml に加え、120～130℃で24時間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣に水および酢酸エチルを加え、有機層を分離抽出し、飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去すると固体が得られ、これをイソプロピルアルコールから再結晶することにより、3-(2-(4-(4-クロロフェニル)ピペラジン-1-イル)エチル)-5,6-ジヒドロ-1,2,4-トリアゾロ[4,3-d][1,4]ベンゾオキサゼピン 0.38 g を得た。



融点 230℃

実施例 19

原料合成例 44 で得られた 2, 3-ジヒドロ-5-メチルチオ-1, 4-ベンゾオキサゼピン 0. 58 g および 2-(N-(2-フェニルエチル)-N-メチルアミノ)エチルカルボヒドラジド 0. 67 g を n-ブタノール 10 ml に加え、120~130℃で24時間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣に水および酢酸エチルを加え、有機層を分離抽出し、飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（クロロホルムのみ）にて分離精製後、溶出液にシュウ酸 0. 10 g を含むイソプロピルアルコール溶液を加えることにより固体を得た。これをエタノールから再結晶することにより、5, 6-ジヒドロ-3-(2-(N-(2-フェニルエチル)-N-メチルアミノ)エチル)-1, 2, 4-トリアゾロ[4, 3-d][1, 4]ベンゾオキサゼピン・1シュウ酸塩 0. 13 g を得た。

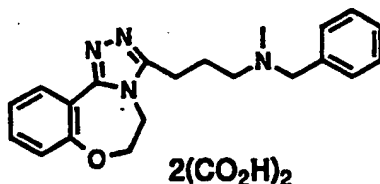


融点 183℃

実施例 20

原料合成例 44 で得られた 2, 3-ジヒドロ-5-メチルチオ-1, 4-ベンゾオキサゼピン 0. 58 g および 3-(N-ベンジル-N-メチルアミノ)プロ

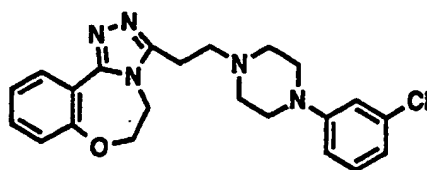
ピルカルボヒドラジド 0.67 g を *n*-エチレングリコール 10 ml に加え、180℃で24時間攪拌した。反応液を水にて処理し、有機層をクロロホルムにて抽出し、飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（クロロホルムのみ）にて分離精製後、溶出液にシュウ酸 0.21 g を含むイソプロピルアルコール溶液を加えることにより固体を得た。これをエタノールから再結晶することにより、3-（3-（*N*-ベンジル-*N*-メチルアミノ）プロピル）-5,6-ジヒドロ-1,2,4-トリアゾロ[4,3-*d*][1,4]ベンゾオキサゼピン・2シュウ酸塩 0.10 g を得た。



融点 194℃

実施例 21

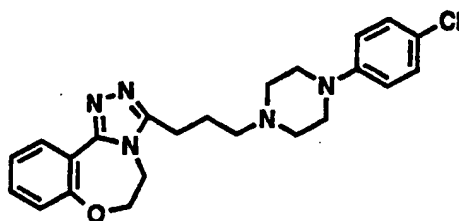
原料合成例 44 で得られた 2,3-ジヒドロ-5-メチルチオ-1,4-ベンゾオキサゼピン 2.3 g および 2-（4-（3-クロロフェニル）ピペラジーン-1-イル）エチルカルボヒドラジド 4.4 g を 1,3-ジメチル-2-イミダゾリジノン 60 ml に加え、280℃で2～3時間攪拌した。反応液を水にて処理し、有機層を酢酸エチルにて抽出し、飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝20：1）にて分離精製することにより、3-（2-（4-（3-クロロフェニル）ピペラジーン-1-イル）エチル）-5,6-ジヒドロ-1,2,4-トリアゾロ[4,3-*d*][1,4]ベンゾオキサゼピン 0.13 g を得た。



融点 167～168℃

実施例 22

原料合成例 44 で得られた 2, 3-ジヒドロ-5-メチルチオ-1, 4-ベンゾオキサゼピン 0.58 g および 3-(4-(4-クロロフェニル)ピペラジン-1-イル)プロピルカルボヒドラジド 0.89 g を n-ブタノール 10 ml に加え、120～130℃で 24 時間攪拌した。反応液を水にて処理し、有機層をクロロホルムにて抽出し、飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去すると固体が得られ、これをイソプロピルアルコールから再結晶することにより、3-(3-(4-(4-クロロフェニル)ピペラジン-1-イル)プロピル)-5, 6-ジヒドロ-1, 2, 4-トリアゾロ[4, 3-d][1, 4]ベンゾオキサゼピン 0.35 g を得た。

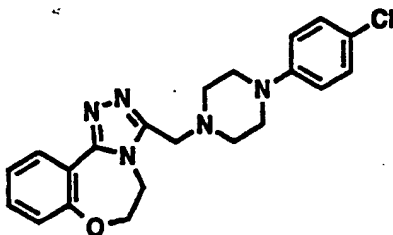


融点 183℃

実施例 23

原料合成例 44 で得られた 2, 3-ジヒドロ-5-メチルチオ-1, 4-ベンゾオキサゼピン 0.58 g および 4-(4-クロロフェニル)ピペラジン-1-イルメチルカルボヒドラジド 0.81 g を n-ブタノール 15 ml に加え、120～130℃で 24 時間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣に水および酢酸エチルを加え、有機層を分離抽出し、飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸マ

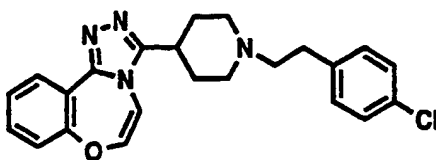
グネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝20：1）にて分離精製することにより、3-（4-（4-クロロフェニル）ピペラジン-1-イル）メチル-5,6-ジヒドロ-1,2,4-トリアゾロ[4,3-d][1,4]ベンゾオキサゼピン0.24gを得た。



融点200℃

実施例24

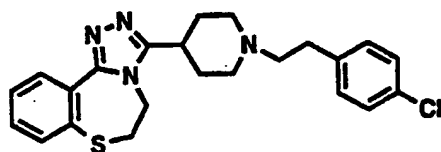
原料合成例48で得られた5-メチルチオ-1,4-ベンゾオキサゼピン2.8gおよび1-（2-（4-クロロフェニル）エチル）ピペリジン-4-カルボヒドラジド3.0gをn-ブタノール50mlに加え、還流温度で2日間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、水および酢酸エチルを加えた後、有機層を分離抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝30：1）にて分離精製することにより、3-（1-（2-（4-クロロフェニル）エチル）ピペリジン-4-イル）-1,2,4-トリアゾロ[4,3-d][1,4]ベンゾオキサゼピン0.42gを得た。



融点 207～209℃

実施例 25

原料合成例 49 で得られた 2, 3-ジヒドロ-5-メチルチオ-1, 4-ベンゾチアゼピン 1.9 g および 1-(2-(4-クロロフェニル)エチル)ピペリジン-4-カルボヒドラジド 3.0 g を 1, 3-ジメチル-2-イミダゾリジノン 80 ml に加え、280℃で 2～3 時間攪拌した。反応液を水にて処理し、有機層を酢酸エチルにて抽出し、飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝20：1）にて分離精製することにより、3-(1-(2-(4-クロロフェニル)エチル)ピペリジン-4-イル)-5, 6-ジヒドロ-1, 2, 4-トリアゾロ[4, 3-d][1, 4]ベンゾチアゼピン 0.36 g を得た。

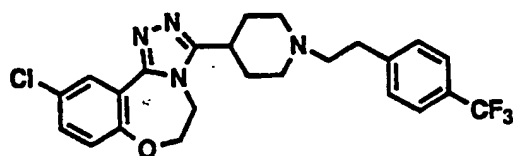


融点 204～206℃

実施例 26

原料合成例 45 で得られた 7-クロロ-2, 3-ジヒドロ-5-メチルチオ-1, 4-ベンゾオキサゼピン 2.0 g および 1-(2-(4-トリフルオロメチルフェニル)エチル)ピペリジン-4-カルボヒドラジド 2.4 g を n-ブタノール 50 ml に加え、120～130℃で 2 日間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣に水および酢酸エチルを加え、有機層を分離抽出し、飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝20：1）にて分離精製することにより、10-クロロ-5, 6-ジヒドロ-3-(1-(2-(4-トリフルオロメチルフェニル)エチル)ピペリジン-4-イル)-5, 6-ジヒドロ-1, 2, 4-トリアゾロ[4, 3-d][1, 4]ベンゾチアゼピン 0.36 g を得た。

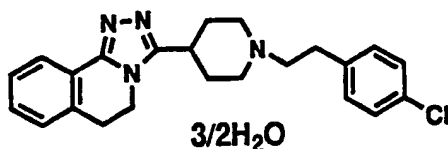
2-(4-トリフルオロメチルフェニル)エチル)ピペリジン-4-イル)-1,2,4-トリアゾロ[4,3-d][1,4]ベンゾオキサゼピン0.54gを得た。



融点 215 ~ 217 °C

実施例 27

原料合成例 50 で得られた 3,4-ジヒドロ-1-メチルチオイソキノリン 1.3 g および 1-(2-(4-クロロフェニル)エチル)ピペリジン-4-カルボヒドラジド 2.2 g を 1,3-ジメチル-2-イミダゾリジノン 80 ml に加え、280 °C で 2 ~ 3 時間攪拌した。反応液を水にて処理し、有機層を酢酸エチルにて抽出し、飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去後、得られた固体をトルエンから再結晶することにより、3-(1-(2-(4-クロロフェニル)エチル)ピペリジン-4-イル)-5,6-ジヒドロ-1,2,4-トリアゾロ[4,3-a]イソキノリン・3/2水和物 0.6 g を得た。

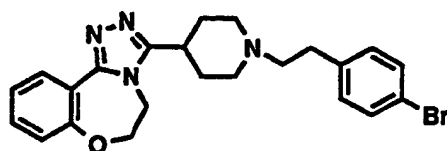


融点 194 ~ 195 °C

実施例 28

原料合成例 44 で得られた 2,3-ジヒドロ-5-メチルチオ-1,4-ベン

ゾオキサゼピン 0.64 g および 1-(2-(4-ブロモフェニル)エチル)ピペリジン-4-カルボヒドラジド 0.98 g を n-ブタノール 20 ml に加え、還流温度で 2 日間加熱攪拌した。減圧下溶媒を留去し得られた残渣をカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝20：1）にて精製することにより 3-(1-(2-(4-ブロモフェニル)エチル)ピペリジン-4-イル)-5,6-ジヒドロ-1,2,4-トリアゾロ[4,3-d][1,4]ベンゾオキサゼピン 0.45 g を得た。



融点 194～196℃。

実施例 29

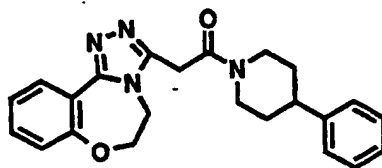
原料合成例 44 で得られた 2,3-ジヒドロ-5-メチルチオ-1,4-ベンゾオキサゼピン 30 g および エトキシカルボニルメチルカルボヒドラジド 22.7 g を トルエン 溶液 300 ml に加え、還流温度で 2 日間加熱攪拌した。反応終了後、減圧下溶媒を留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝10：1）にて分離精製することにより（5,6-ジヒドロ-1,2,4-トリアゾロ[4,3-d][1,4]ベンゾオキサゼピン-3-イル）酢酸エチルエステル 18 g を得た。

$^1\text{H-NMR}$: 1.25-1.72 (m, 2H), 1.88-2.00 (m, 2H), 2.64-2.81 (m, 2H), 3.28 (dt, 1H), 4.05 (s, 2H), 4.38-5.54 (m, 5H), 4.66-4.73 (m, 1H), 7.03-7.37 (m, 8H), 8.66 (dd, 1H)

上記化合物 10 g を 1.5 規定水酸化ナトリウム水溶液 50 ml に加え、85℃で 1～2 時間加熱攪拌した。反応終了後、反応液に塩酸を加え pH 2 に調整し、

水層を濾過することにより（5，6-ジヒドロ-1，2，4-トリアゾロ[4，3-d][1，4]ベンゾオキサゼピン-3-イル）酢酸7.3gを得た。融点215～217℃。

次に、得られた（5，6-ジヒドロ-1，2，4-トリアゾロ[4，3-d][1，4]ベンゾオキサゼピン-3-イル）酢酸1.0g、4-フェニルピペリジン0.59gおよびトリエチルアミン1.15mlをジメチルホルムアミド10mlに加え、氷冷下シアノホスホン酸ジエチル0.15mlを加え、さらに室温で1時間攪拌した。反応終了後、減圧下溶媒を留去し得られた固体をアセトニトリルにて再結晶することにより5，6-ジヒドロ-3-（2-オキソ-2-（4-フェニルピペリジン-1-イル）エチル）-1，2，4-トリアゾロ[4，3-d][1，4]ベンゾオキサゼピン0.5gを得た。

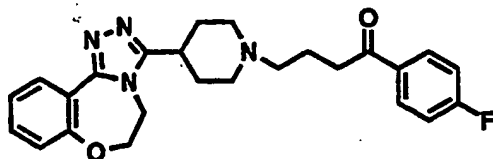


融点215～216℃

実施例30

実施例1で得られた5，6-ジヒドロ-3-（ピペリジン-4-イル）-1，2，4-トリアゾロ[4，3-d][1，4]ベンゾオキサゼピンおよび2-（3-クロロプロピル）-2-（4-フルオロフェニル）-[1，3]ジオキサラン0.71gおよび炭酸カリウム2.0gをジメチルホルムアミド30mlに加え、70℃で2～3時間加熱攪拌した。反応終了後、反応液を水にて処理し、有機層を酢酸エチルにて抽出し、減圧下溶媒を留去し、得られた残渣に2規定塩化水素-エタノール溶液20mlを加えて3時間加熱攪拌した。反応終了後、炭酸カリウム水溶液にて反応液を処理し、有機層をクロロホルムにて抽出し、飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。次に、減圧下溶媒を留去

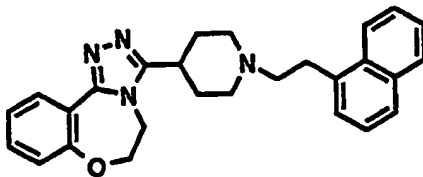
し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝１０：１）にて分離精製することにより 3-（1-（4-（4-フルオロフェニル）-4-オキソブチル）ピペリジン-4-イル）-5, 6-ジヒドロ-1, 2, 4-トリアゾロ[4, 3-d][1, 4]ベンゾオキサゼピン 0.35 g を得た。



融点 161～162℃

実施例 31

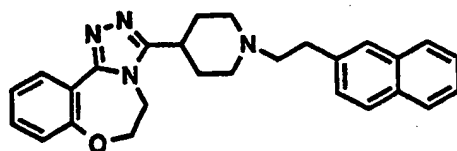
実施例 1 で得られた 5, 6-ジヒドロ-3-（ピペリジン-4-イル）-1, 2, 4-トリアゾロ[4, 3-d][1, 4]ベンゾオキサゼピン 0.75 g、トリエチルアミン 0.92 g および（ナフタレン-1-イル）酢酸 0.41 g を含むジメチルホルムアミド溶液 30 ml に対し、氷冷下シアノホスホン酸ジエチル 0.4 ml を加え、さらに室温において 1 時間攪拌した。反応終了後、減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をテトラヒドロフラン 30 ml に加え、氷冷下水素化リチウムアルミニウム 0.25 g を加えた後、50℃で 30 分間攪拌した。反応終了後、反応液を飽和硫酸ナトリウム水溶液にて処理し、析出する固体を濾過し、熱イソプロピルアルコールにて洗浄後、濾液と洗浄液を合わせて減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝１０：１）にて分離精製することにより 5, 6-ジヒドロ-3-（1-（2-（1-ナフチル）エチル）ピペリジン-4-イル）-1, 2, 4-トリアゾロ[4, 3-d][1, 4]ベンゾオキサゼピン 0.26 g を得た。



融点 159～161℃

実施例 32

実施例 1 で得られた 5, 6-ジヒドロ-3-(ピペリジン-4-イル)-1, 2, 4-トリアゾロ[4, 3-d][1, 4]ベンゾオキサゼピン 0.75 g、トリエチルアミン 0.92 g および (ナフタレン-2-イル) 酢酸 0.41 をジメチルホルムアミド 30 ml に加えたものに、氷冷下シアノホスホン酸ジエチル 0.4 ml を加え、さらに室温において 1 時間攪拌した。反応終了後、減圧下溶媒を留去し、得られた残渣にテトラヒドロフラン 30 ml を加え、氷冷下水素化リチウムアルミニウム 0.25 g を加えた後、50℃で 30 分攪拌した。反応終了後、反応液を飽和硫酸ナトリウム水溶液にて処理し、析出する固体を濾過し、熱イソプロピルアルコールにて洗浄後、濾液と洗浄液とを合わせて減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝10：1）にて分離精製することにより 5, 6-ジヒドロ-3-(1-(2-(2-ナフチル)エチル)ピペリジン-4-イル)-1, 2, 4-トリアゾロ[4, 3-d][1, 4]ベンゾオキサゼピン 0.05 g を得た。

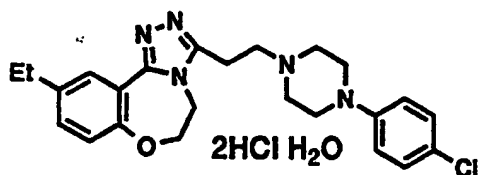


融点 226～228℃

実施例 33

原料合成例 51 で得られた 2, 3-ジヒドロ-7-エチル-5-メチルチオ-1, 2, 4-トリアゾロ[4, 3-d][1, 4]ベンゾオキサゼピン 0.8 g 及び 2-(4-(4-クロロフェニル)ピペラジン-1-イル)エチルカルボヒドラジド 1.1 g を n-ブタノール 30 ml に加え、還流温度で 2 日間加熱攪拌した。反応終了後、得られた残渣に 1 規定塩化水素-イソプロピルアルコール溶

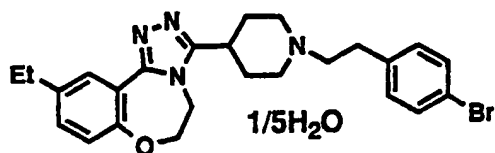
液を加え結晶化させ、イソプロピルアルコール・トルエン（５：１）溶液にて再結晶することにより 3-（2-（4-（4-クロロフェニル）ピペラジン-1-イル）エチル）-5, 6-ジヒドロ-10-エチル-1, 2, 4-トリアゾロ[4, 3-d][1, 4]ベンゾオキサゼピン・2塩酸塩1水和物 0.73 gを得た。



融点 189～190℃

実施例 34

原料合成例 51 で得られた 2, 3-ジヒドロ-7-エチル-5-メチルチオ-1, 2, 4-トリアゾロ[4, 3-d][1, 4]ベンゾオキサゼピン 0.8 g および 1-（2-（4-ブロモフェニル）エチル）ピペリジン-4-カルボヒドライド 1.1 g を n-ブタノール 30 ml に加え、還流温度で 2 日間加熱撹拌した。反応終了後、減圧下溶媒を留去し得られた固体をエタノール・トルエン（3：1）溶液にて再結晶することにより 3-（1-（4-ブロモフェニル）エチル）ピペリジン-4-イル）-5, 6-ジヒドロ-10-エチル-1, 2, 4-トリアゾロ[4, 3-d][1, 4]ベンゾオキサゼピン・1/5水和物 0.51 g を得た。

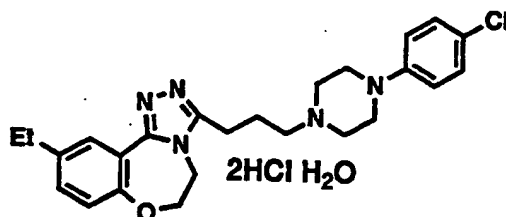


融点 170～171℃

実施例 35

原料合成例 51 で得られた 2, 3-ジヒドロ-7-エチル-5-メチルチオ-

1, 2, 4-トリアゾロ[4, 3-d][1, 4]ベンゾオキサゼピン0.8g
 および3-(4-(4-クロロフェニル)ピペラジン-1-イル)プロピルカル
 ボヒドラジド1.1gをn-ブタノールに加え、還流温度で2日間加熱攪拌し
 た。反応終了後、減圧下溶媒を留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマト
 グラフィーにて分離精製し、これに1規定塩酸-エタノール溶液を加え結晶化し
 た後、エタノールにて再結晶することにより3-(3-(4-(4-クロロフェ
 ニル)ピペラジン-1-イル)プロピル)-5, 6-ジヒドロ-10-エチルー
 1, 2, 4-トリアゾロ[4, 3-d][1, 4]ベンゾオキサゼピン・2塩酸
 塩1水和物0.73gを得た。



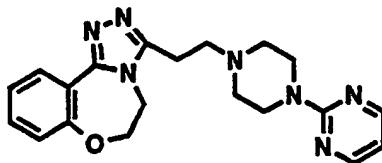
融点263～265℃

実施例36

β-プロピオラクトン20g、ヒドラジン・1水和物100mlをエタノール
 200mlに加え、6時間加熱攪拌した。反応終了後、減圧下溶媒を留去し、得
 られた残渣にトルエンを加え結晶化させることにより2-ヒドロキシエチルカル
 ボヒドラジド27gを得た。上記化合物10.4gと原料合成例44で得られた
 2, 3-ジヒドロ-5-メチルチオ-1, 4-ベンゾオキサゼピン19.3gを
 イソプロピルアルコール300mlに加え、還流温度で24時間加熱攪拌した。
 反応終了後、減圧下溶媒を留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラ
 フィー(クロロホルム:メタノール=15:1)にて精製することにより2-(
 5, 6-ジヒドロ-1, 2, 4-トリアゾロ[4, 3-d][1, 4]ベンゾオ
 キサゼピン-3-イル)エタノール11.3gを得た。融点137～138℃

さらに上記化合物 7. 8 g とトリエチルアミン 9. 4 ml をジクロロメタン 200 ml に加え、これに対し氷冷下メシルクロライド 5. 2 ml を加えた。滴下終了後、さらに室温において 4 時間攪拌した。反応終了後、反応液を炭酸水素ナトリウム水溶液にて処理し、有機層をクロロホルムにて抽出し、飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。次に、減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝30：1）にて精製することによりメタンスルホン酸・2-（5, 6-ジヒドロ-1, 2, 4-トリアゾロ[4, 3-d][1, 4]ベンゾオキサゼピン-3-イル）エチルエステル 6. 5 g を得た。融点 141～142℃。

上記のメタンスルホン酸・2-（5, 6-ジヒドロ-1, 2, 4-トリアゾロ[4, 3-d][1, 4]ベンゾオキサゼピン-3-イル）エチルエステル 0. 7 g、2-（ピペラジン-1-イル）ピリミジン・2塩酸塩 1. 0 g、炭酸カリウム 2 g およびヨウ化カリウム 1 g をジメチルホルムアミド 20 ml に加え、70℃で 2～3 時間加熱攪拌した。反応終了後、溶媒を減圧下留去し得られた残渣に炭酸カリウム水溶液を加え、クロロホルムにて有機層を抽出し、水洗後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。次に、減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝20：1）にて分離精製することにより 5, 6-ジヒドロ-3-（2-（4-（2-ピリミジニル）ピペラジン-1-イル）エチル）-1, 2, 4-トリアゾロ[4, 3-d][1, 4]ベンゾオキサゼピン 0. 14 g を得た。

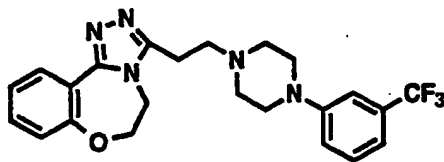


融点 238～239℃

実施例 37

実施例 36 で得られたメタンスルホン酸・2-（5, 6-ジヒドロ-1, 2,

4-トリアゾロ[4,3-d][1,4]ベンゾオキサゼピン-3-イル)エチルエステル0.7g、4-(3-トリフルオロメチルフェニル)ピペラジン・1シユウ化水素酸塩1.0g、炭酸カリウム2gおよびヨウ化カリウム1gをジメチルホルムアミド20mlに加え、70℃で2～3時間加熱攪拌した。反応終了後、溶媒を減圧下留去し得られた残渣に炭酸カリウム水溶液を加え、クロロホルムにて有機層を抽出し、水洗後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。次に、減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール=20:1)にて分離精製することにより5,6-ジヒドロ-3-(2-(4-(3-トリフルオロメチルフェニル)ピペラジン-1-イル)エチル)-1,2,4-トリアゾロ[4,3-d][1,4]ベンゾオキサゼピン0.14gを得た。

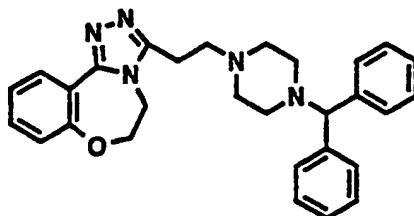


融点167～168℃

実施例38

実施例36で得られたメタンスルホン酸・2-(5,6-ジヒドロ-1,2,4-トリアゾロ[4,3-d][1,4]ベンゾオキサゼピン-3-イル)エチルエステル0.7g、4-ベンズヒドリルピペラジン0.5g、炭酸カリウム1gをジメチルホルムアミド20mlに加え、70℃で2～3時間加熱攪拌した。反応終了後、溶媒を減圧下留去し得られた残渣に炭酸カリウム水溶液を加え、クロロホルムにて有機層を抽出し、水洗後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。次に、減圧下溶媒を留去し、イソプロピルエーテルを加え結晶化させた後、イソプロピルアルコールにて再結晶することにより3-(2-(4-ベンズヒドリルピペラジン-1-イル)エチル)-5,6-ジヒドロ-1,2,4-トリアゾロ

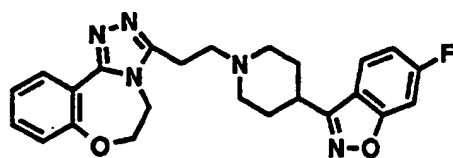
[4, 3-d] [1, 4] ベンゾオキサゼピン 0.13 g を得た。



融点 188 ~ 189 °C

実施例 39

実施例 36 で得られたメタンスルホン酸・2-(5, 6-ジヒドロ-1, 2, 4-トリアゾロ[4, 3-d][1, 4]ベンゾオキサゼピン-3-イル)エチルエステル 0.7 g、6-フルオロ-3-(ピペリジン-4-イル)ベンゾ[d]イソキサゾール・1塩酸塩 0.5 g および炭酸カリウム 1 g をジメチルホルムアミド 20 ml に加え、70 °C で 2 ~ 3 時間加熱攪拌した。反応終了後、溶媒を減圧下留去し得られた残渣に炭酸カリウム水溶液を加え、クロロホルムにて有機層を抽出し、水洗後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣にイソプロピルエーテルを加え結晶化させた後、イソプロピルアルコールにて再結晶することにより 3-(2-(4-(6-フルオロベンゾ[d]イソキサゾール-3-イル)ピペリジン-1-イル)エチル)-5, 6-ジヒドロ-1, 2, 4-トリアゾロ[4, 3-d][1, 4]ベンゾオキサゼピン 0.12 g を得た。

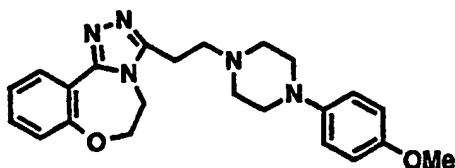


融点 212 ~ 214 °C

実施例 40

実施例 36 で得られたメタンスルホン酸・2-(5, 6-ジヒドロ-1, 2, 4

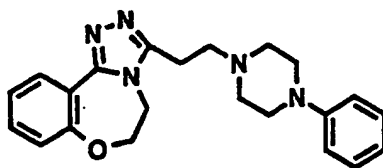
ートリアゾロ [4, 3-d] [1, 4] ベンゾオキサゼピン-3-イル) エチル
 エステル 0.7 g、4-(4-メトキシフェニル) ピペラジン・コハク酸塩 0.
 6 g および炭酸カリウム 1 g をジメチルホルムアミド 20 ml に加え、70℃で
 2～3 時間加熱撹拌した。反応終了後、溶媒を減圧下留去し得られた残渣に炭酸
 カリウム水溶液を加え、クロロホルムにて有機層を抽出し、水洗後、無水硫酸マ
 グネシウムにて乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣にイソプロピルエ
 ーテルを加え結晶化させた後、イソプロピルアルコール-メタノール溶液にて再
 結晶することにより 5, 6-ジヒドロ-3-(2-(4-(4-メトキシフェニル) ピペラジン-1-イル) エチル)-1, 2, 4-トリアゾロ [4, 3-d]
 [1, 4] ベンゾオキサゼピン 0.3 g を得た。



融点 218～219℃

実施例 41

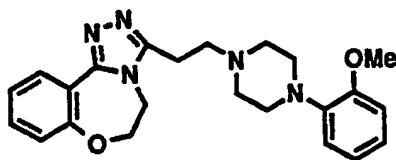
—実施例 36 で得られたメタンスルホン酸・2-(5, 6-ジヒドロ-1, 2,
 4-トリアゾロ [4, 3-d] [1, 4] ベンゾオキサゼピン-3-イル) エチ
 ルエステル 0.7 g、4-フェニルピペラジン 0.3 g、炭酸カリウム 1 g をジ
 メチルホルムアミド 20 ml に加え、70℃で 2～3 時間加熱撹拌した。反応終
 了後、溶媒を減圧下留去し得られた残渣に炭酸カリウム水溶液を加え、クロロホ
 ルムにて有機層を抽出し、水洗後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。減圧下
 溶媒を留去し、得られた残渣にイソプロピルエーテルを加え結晶化させた後、イ
 ソプロピルアルコールにて再結晶することにより 5, 6-ジヒドロ-3-(2-
 (4-フェニルピペラジン-1-イル) エチル)-1, 2, 4-トリアゾロ [4,
 3-d] [1, 4] ベンゾオキサゼピン 0.2 g を得た。



融点 197～199℃

実施例 42

実施例 36 で得られたメタンスルホン酸・2-(5,6-ジヒドロ-1,2,4-トリアゾロ[4,3-d][1,4]ベンゾオキサゼピン-3-イル)エチルエステル 0.7 g、4-(2-メトキシフェニル)ピペラジン 0.4 g、炭酸カリウム 1 g をジメチルホルムアミド 20 ml に加え、70℃で2～3時間加熱撹拌した。反応終了後、溶媒を減圧下留去し得られた残渣に炭酸カリウム水溶液を加え、クロロホルムにて有機層を抽出し、水洗後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。次に、減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝20：1）にて分離精製することにより5,6-ジヒドロ-3-(2-(4-(2-メトキシフェニル)ピペラジン-1-イル)エチル)-1,2,4-トリアゾロ[4,3-d][1,4]ベンゾオキサゼピン 0.2 g を得た。

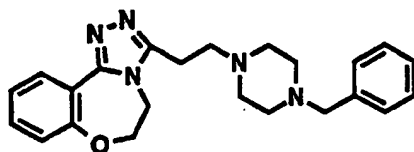


融点 120～121℃

実施例 43

実施例 36 で得られたメタンスルホン酸・2-(5,6-ジヒドロ-1,2,4-トリアゾロ[4,3-d][1,4]ベンゾオキサゼピン-3-イル)エチルエステル 0.7 g、4-ベンジルピペラジン 0.5 g、炭酸カリウム 1 g をジ

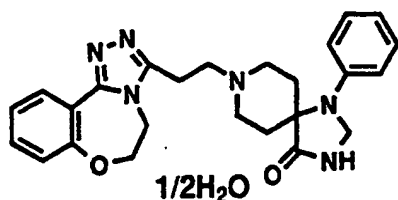
メチルホルムアミド 20 ml に加え、70℃で2～3時間加熱攪拌した。反応終了後、溶媒を減圧下留去し得られた残渣に炭酸カリウム水溶液を加え、クロロホルムにて有機層を抽出し、水洗後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。次に、減圧下溶媒を留去し、得られた残渣にイソプロピルエーテルを加え結晶化させた後、イソプロピルアルコール-メタノール溶液にて再結晶することにより5, 6-ジヒドロ-3-(2-(4-ベンジルピペラジン-1-イル)エチル)-1, 2, 4-トリアゾロ[4, 3-d][1, 4]ベンゾオキサゼピン0.4 gを得た。



融点 149～150℃

実施例 44

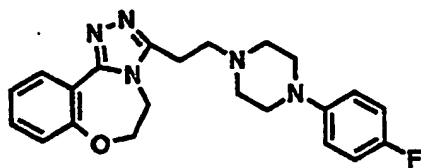
実施例 36 で得られたメタンスルホン酸・2-(5, 6-ジヒドロ-1, 2, 4-トリアゾロ[4, 3-d][1, 4]ベンゾオキサゼピン-3-イル)エチルエステル 0.7 g、1-フェニル-1, 3, 8-トリアザスピロ[4, 5]デカン-4-オン 0.5 g、炭酸カリウム 1 g をジメチルホルムアミド 20 ml に加え、70℃で2～3時間加熱攪拌した。反応終了後、溶媒を減圧下留去し得られた残渣に炭酸カリウム水溶液を加え、クロロホルムにて有機層を抽出し、水洗後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。次に、減圧下溶媒を留去し、得られた残渣にイソプロピルエーテルを加え結晶化させた後、イソプロピルアルコール-メタノール溶液にて再結晶することにより5, 6-ジヒドロ-3-(2-(4-オキソ-1-フェニル-1, 3, 8-トリアザスピロ[4, 5]デカン-8-イル)エチル)-1, 2, 4-トリアゾロ[4, 3-d][1, 4]ベンゾオキサゼピン・1/2水和物 0.48 g を得た。



融点 149 ~ 150 °C

実施例 45

実施例 36 で得られたメタンスルホン酸・2-(5,6-ジヒドロ-1,2,4-トリアゾロ[4,3-d][1,4]ベンゾオキサゼピン-3-イル)エチルエステル 0.6 g、4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン 0.4 g、炭酸カリウム 1.0 g を含むジメチルホルムアミド溶液 20 ml を 70 °C で 2 ~ 3 時間加熱攪拌した。反応終了後、溶媒を減圧下留去し得られた残渣に炭酸カリウム水溶液を加え、クロロホルムにて有機層を抽出し、水洗後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。次に、減圧下溶媒を留去し、得られた残渣にイソプロピルエーテルを加え結晶化させた後、イソプロピルアルコール-トルエン溶液にて再結晶することにより 3-(2-(4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル)-エチル)-5,6-ジヒドロ-1,2,4-トリアゾロ[4,3-d][1,4]ベンゾオキサゼピン 0.4 g を得た。

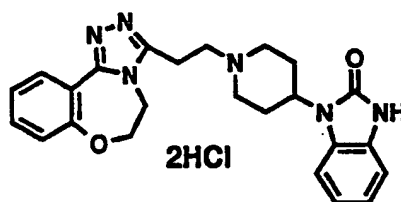


融点 149 ~ 150 °C

実施例 46

実施例 36 で得られたメタンスルホン酸・2-(5,6-ジヒドロ-1,2,4-トリアゾロ[4,3-d][1,4]ベンゾオキサゼピン-3-イル)エチ

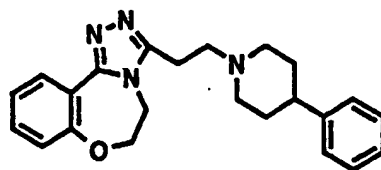
ルエステル 0.7 g、1-(ピペリジン-4-イル)-1,3-ジヒドロベンゾイミダゾール-2-オン 0.4 g、炭酸カリウム 1 g をジメチルホルムアミド 20 ml に加え、70℃で2～3時間加熱撹拌した。反応終了後、溶媒を減圧下留去し得られた残渣に炭酸カリウム水溶液を加え、クロロホルムにて有機層を抽出し、水洗後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。次に、減圧下溶媒を留去し、得られた残渣に1規定塩化水素-イソプロピルアルコール 0.7 ml を加え結晶化させた後、メタノールにて再結晶することにより3-(2-(4-(2-オキソ-1,3-ジヒドロベンゾイミダゾール-1-イル)ピペリジン-1-イル)エチル)-5,6-ジヒドロ-1,2,4-トリアゾロ[4,3-d][1,4]ベンゾオキサゼピン・2塩酸塩 0.17 g を得た。



融点 260～262℃

実施例 4-7

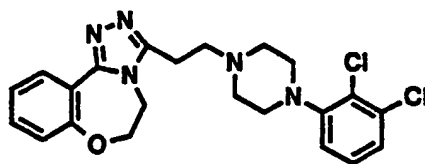
実施例 36 で得られたメタンスルホン酸・2-(5,6-ジヒドロ-1,2,4-トリアゾロ[4,3-d][1,4]ベンゾオキサゼピン-3-イル)エチルエステル 0.7 g、4-フェニルピペリジン 0.3 g、炭酸カリウム 1 g をジメチルホルムアミド 20 ml に加え、70℃で2～3時間加熱撹拌した。反応終了後、溶媒を減圧下留去し得られた残渣に炭酸カリウム水溶液を加え、クロロホルムにて有機層を抽出し、水洗後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。次に、減圧下溶媒を留去し、得られた残渣にイソプロピルエーテルを加えて結晶化させ、イソプロピルアルコールにて再結晶することにより5,6-ジヒドロ-3-(2-(4-フェニルピペリジン-1-イル)エチル)-1,2,4-トリアゾロ[4,3-d][1,4]ベンゾオキサゼピン 0.3 g を得た。



融点 193～195℃

実施例 48

実施例 36 で得られたメタンスルホン酸・2-(5,6-ジヒドロ-1,2,4-トリアゾロ[4,3-d][1,4]ベンゾオキサゼピン-3-イル)エチルエステル 0.7 g、4-(2,3-ジクロロフェニル)ピペラジン 0.45 g、炭酸カリウム 1 g をジメチルホルムアミド 20 ml に加え、70℃で2～3時間加熱攪拌した。反応終了後、溶媒を減圧下留去し得られた残渣に炭酸カリウム水溶液を加え、クロロホルムにて有機層を抽出し、水洗後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。次に、減圧下溶媒を留去し、得られた残渣にイソプロピルエーテルを加えて結晶化させ、トルエンにて再結晶することにより3-(2-(4-(2,3-ジクロロフェニル)ピペラジン-1-イル)エチル)-5,6-ジヒドロ-1,2,4-トリアゾロ[4,3-d][1,4]ベンゾオキサゼピン 0.07 g を得た。

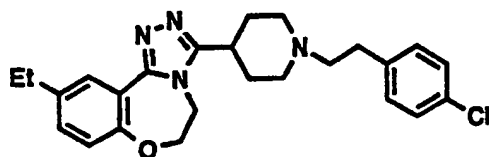


融点 234～235℃

実施例 49

原料合成例 51 で得られた 2,3-ジヒドロ-7-エチル-5-メチルチオ-1,2,4-トリアゾロ[4,3-d][1,4]ベンゾオキサゼピン 0.8 g

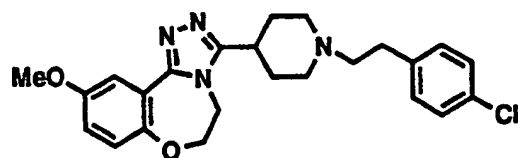
1-(2-(4-クロロフェニル)エチル)ピペリジン-4-カルボヒドライド 1.1 g を n-ブタノール 50 ml に加え、還流温度で2日間加熱撹拌した。反応終了後、減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝20：1）にて分離精製することにより 3-(1-(2-(4-クロロフェニル)エチル)ピペリジン-4-イル)-5,6-ジヒドロ-10-エチル-1,2,4-トリアゾロ[4,3-d][1,4]ベンゾオキサゼピン0.34 g を得た。



融点 177～178℃

実施例 50

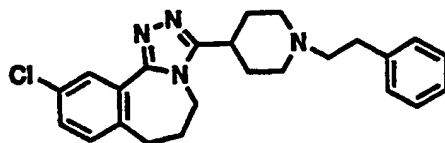
原料合成例 52 で得られた 2,3-ジヒドロ-7-メトキシ-5-メチルチオ-1,2,4-トリアゾロ[4,3-d][1,4]ベンゾオキサゼピン0.8 g、1-(2-(4-クロロフェニル)エチル)ピペリジン-4-カルボヒドライド 1.1 g を 1,3-ジメチル-2-イミダゾリジノン 30 ml に加え、220～230℃で6時間加熱撹拌した。反応終了後、反応液を水にて処理し、酢酸エチルにて有機層を抽出し、水洗後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝20：1）にて分離精製することにより 3-(1-(2-(4-クロロフェニル)エチル)ピペリジン-4-イル)-5,6-ジヒドロ-10-メトキシ-1,2,4-トリアゾロ[4,3-d][1,4]ベンゾオキサゼピン0.2 g を得た。



融点 168℃

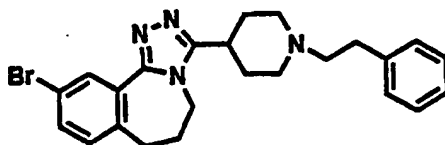
実施例 5 1

原料合成例 5 6 で得られる 8-クロロ-4, 5-ジヒドロ-1-メチルチオ-3H-2-ベンゾアゼピンおよび 1-(2-フェニルエチル)ピペリジン-4-カルボヒドラジドを用いて実施例 1 1 と同様な反応および処理を行うことにより、10-クロロ-3-(1-(2-フェニルエチル)ピペリジン-4-イル)-6, 7-ジヒドロ-5H-1, 2, 4-トリアゾロ[3, 4-a][2]ベンゾアゼピンが得られる。



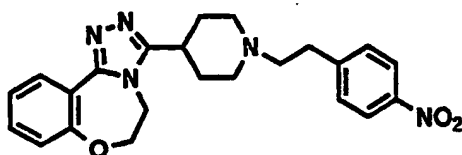
実施例 5 2

原料合成例 5 9 で得られる 8-ブロモ-4, 5-ジヒドロ-1-メチルチオ-3H-2-ベンゾアゼピンおよび 1-(2-フェニルエチル)ピペリジン-4-カルボヒドラジドを用いて実施例 1 1 と同様な反応および処理を行うことにより、10-ブロモ-6, 7-ジヒドロ-3-(1-(2-フェニルエチル)ピペリジン-4-イル)-5H-1, 2, 4-トリアゾロ[3, 4-a][2]ベンゾアゼピンが得られる。



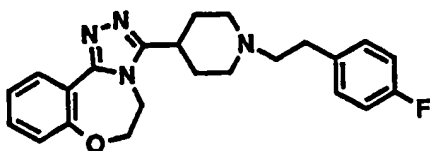
実施例 5 3

原料合成例 4 4 で得られた 2, 3-ジヒドロ-5-メチルチオ-1, 4-ベンゾオキサゼピンおよび 1-(2-(4-ニトロフェニル)エチル)ピペリジン-4-カルボヒドラジドを用いて実施例 1 1 と同様な反応および処理を行うことにより、5, 6-ジヒドロ-3-(1-(2-(4-ニトロフェニル)エチル)ピペリジン-4-イル)-1, 2, 4-トリアゾロ[4, 3-d][1, 4]ベンゾオキサゼピンが得られる。



実施例 5 4

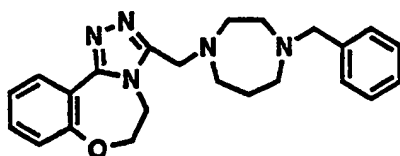
原料合成例 4 4 で得られた 2, 3-ジヒドロ-5-メチルチオ-1, 4-ベンゾオキサゼピンおよび 1-(2-(4-フルオロフェニル)エチル)ピペリジン-4-カルボヒドラジドを用いて実施例 1 1 と同様な反応および処理を行うことにより、3-(1-(2-(4-フルオロフェニル)エチル)ピペリジン-4-イル)-5, 6-ジヒドロ-1, 2, 4-トリアゾロ[4, 3-d][1, 4]ベンゾオキサゼピンが得られる。



実施例 5 5

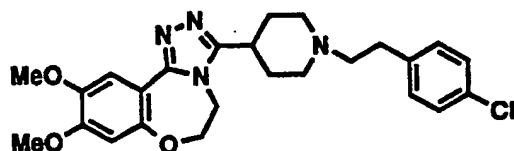
原料合成例 4 4 で得られた 2, 3-ジヒドロ-5-メチルチオ-1, 4-ベンゾオキサゼピンおよび (4-ベンジルホモピペラジン-1-イル)メチルカルボヒドラジドを用いて実施例 1 1 と同様な反応および処理を行うことにより、3-(4-ベンジルホモピペラジン-1-イル)メチル-5, 6-ジヒドロ-1, 2,

4-トリアゾロ[4, 3-d][1, 4]ベンゾオキサゼピンを得た。



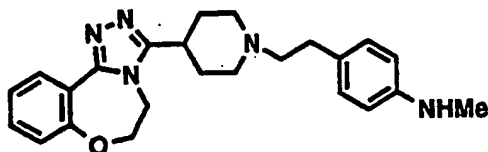
実施例 5 6

原料合成例 5 3 で得られる 2, 3-ジヒドロ-7, 8-ジメトキシ-5-メチルチオ-1, 4-ベンゾオキサゼピンおよび 1-(2-(4-クロロフェニル)エチル)ピペリジン-4-カルボヒドラジドを用いて原料合成例 1 1 と同様な反応および処理を行うことにより、3-(1-(2-(4-クロロフェニル)エチル)ピペリジン-4-イル)-5, 6-ジヒドロ-9, 10-ジメトキシ-1, 2, 4-トリアゾロ[4, 3-d][1, 4]ベンゾオキサゼピンが得られる。



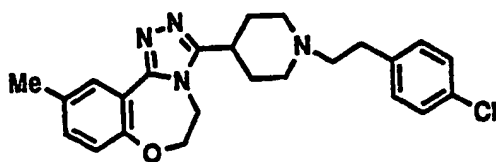
実施例 5.7

原料合成例 4 4 で得られた 2, 3-ジヒドロ-5-メチルチオ-1, 4-ベンゾオキサゼピンおよび 1-(2-(4-メチルアミノフェニル)エチル)ピペリジン-4-カルボヒドラジドを用いて実施例 1 1 と同様な反応および処理を行うことにより、5, 6-ジヒドロ-3-(1-(2-(4-メチルアミノフェニル)エチル)ピペリジン-4-イル)-1, 2, 4-トリアゾロ[4, 3-d][1, 4]ベンゾオキサゼピンが得られる。



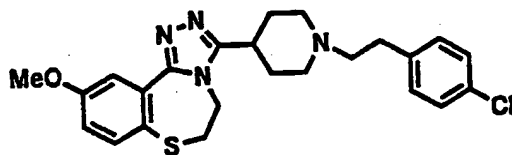
実施例 5 8

原料合成例 5 4 で得られる 2, 3-ジヒドロ-5-メチル-5-メチルチオ-1, 4-ベンゾオキサゼピンおよび 1-(2-(4-クロロフェニル)エチル)ピペリジン-4-カルボヒドラジドを用いて原料合成例 1 1 と同様な反応および処理を行うことにより、3-(1-(2-(4-クロロフェニル)エチル)ピペリジン-4-イル)-5, 6-ジヒドロ-10-メチル-1, 2, 4-トリアゾロ[4, 3-d][1, 4]ベンゾオキサゼピンが得られる。



実施例 5 9

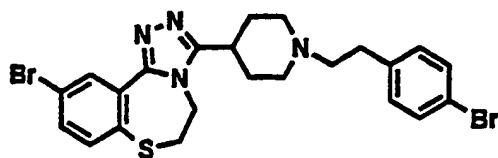
原料合成例 5 5 で得られる 2, 3-ジヒドロ-7-メトキシ-5-メチルチオ-1, 4-ベンゾチアゼピンおよび 1-(2-(4-クロロフェニル)エチル)ピペリジン-4-カルボヒドラジドを用いて原料合成例 1 5 と同様な反応および処理を行うことにより、3-(1-(2-(4-クロロフェニル)エチル)ピペリジン-4-イル)-5, 6-ジヒドロ-10-メトキシ-1, 2, 4-トリアゾロ[4, 3-d][1, 4]ベンゾチアゼピンが得られる。



実施例 6 0

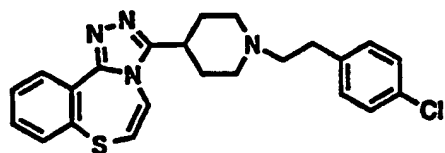
原料合成例 6 0 で得られる 7-ブロモ-2, 3-ジヒドロ-5-メチルチオ-1, 4-ベンゾチアゼピンおよび 1-(2-(4-ブロモフェニル)エチル)ピペリジン-4-カルボヒドラジドを用いて原料合成例 1 1 と同様な反応および処理を行うことにより、10-ブロモ-3-(1-(2-(4-ブロモフェニル)

エチル) ピペリジン-4-イル) - 5, 6-ジヒドロ-1, 2, 4-トリアゾロ [4, 3-d] [1, 4] ベンゾチアゼピンが得られる。



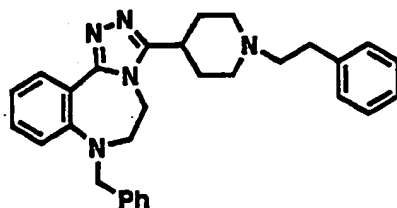
実施例 6 1

原料合成例 6 1 で得られる 5-メチルチオ-1, 4-ベンゾチアゼピンおよび 1-(2-(4-クロロフェニル)エチル)ピペリジン-4-カルボヒドラジドを用いて原料合成例 1 1 と同様な反応および処理を行うことにより、3-(1-(2-(4-クロロフェニル)エチル)ピペリジン-4-イル)-1, 2, 4-トリアゾロ [4, 3-d] [1, 4] ベンゾチアゼピンが得られる。



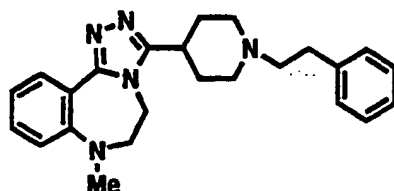
実施例 6 2

原料合成例 6 2 で得られる 1-ベンジル-2, 3-ジヒドロ-5-メチルチオ-1, 4-ベンゾチアゼピンおよび 1-(2-フェニルエチル)ピペリジン-4-カルボヒドラジドを用いて原料合成例 1 1 と同様な反応および処理を行うことにより、7-ベンジル-5, 6-ジヒドロ-3-(1-(2-フェニルエチル)ピペリジン-4-イル)-1, 2, 4-トリアゾロ [4, 3-d] [1, 4] ベンゾチアゼピンが得られる。



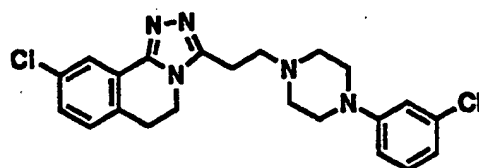
実施例 6 3

原料合成例 6 3 で得られる 2, 3-ジヒドロ-1-メチル-5-メチルチオ-1, 4-ベンゾジアゼピンおよび 1-(2-フェニルエチル) ピペリジン-4-カルボヒドラジドを用いて原料合成例 1 1 と同様な反応および処理を行うことにより、5, 6-ジヒドロ-7-メチル-3-(1-(2-フェニルエチル) ピペリジン-4-イル)-1, 2, 4-トリアゾロ[4, 3-d][1, 4]ベンゾジアゼピンが得られる。



実施例 6 4

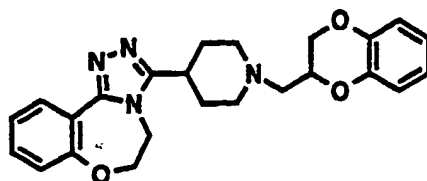
原料合成例 5 8 で得られる 7-クロロ-3, 4-ジヒドロ-1-メチルチオイソキノリンおよび 2-(4-(3-クロロフェニル)ピペラジン-1-イル)エチルカルボヒドラジドを用いて実施例 1 1 と同様な反応および処理を行うことにより、9-クロロ-3-(2-(4-(3-クロロフェニル)ピペラジン-1-イル)エチル)-5, 6-ジヒドロ-1, 2, 4-トリアゾロ[4, 3-a]イソキノリンが得られる。



実施例 6 5

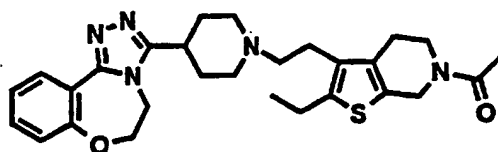
実施例 1 で得られた 5, 6-ジヒドロ-3-(ピペリジン-4-イル)-1, 2, 4-トリアゾロ[4, 3-d][1, 4]ベンゾオキサゼピン、1, 4-ベンゾジオキササン-2-イル)メチル p-トルエンスルホネートを用い通常用い

られるアルキル化法によって、3-(1-(1,4-ベンゾジオキサン-2-イル)メチルピペリジン-4-イル)-5,6-ジヒドロ-1,2,4-トリアゾロ[4,3-d][1,4]ベンゾオキサゼピンが得られる。



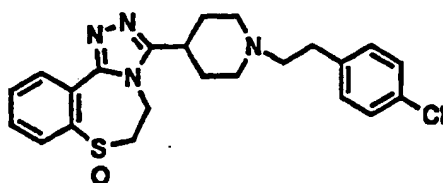
実施例 6 6

実施例 1 で得られた 5,6-ジヒドロ-3-(ピペリジン-4-イル)-1,2,4-トリアゾロ[4,3-d][1,4]ベンゾオキサゼピンおよび 6-アセチル-3-(2-クロロエチル)-2-エチル-4,5,6,7-テトラヒドロチエノ[2,3-c]ピリジンを通常用いられるアルキル化法によって、3-(1-(2-(6-アセチル-2-エチル-4,5,6,7-テトラヒドロチエノ[2,3-c]ピリジン-3-イル)エチル)ピペリジン-4-イル)-5,6-ジヒドロ-1,2,4-トリアゾロ[4,3-d][1,4]ベンゾオキサゼピンが得られる。



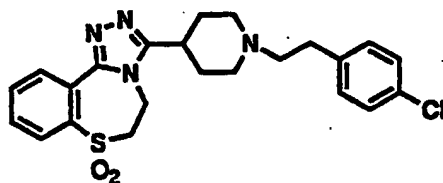
実施例 6 7

実施例 2 5 で得られた 3-(1-(2-(4-クロロフェニル)エチル)ピペリジン-4-イル)-5,6-ジヒドロ-1,2,4-トリアゾロ[4,3-d][1,4]ベンゾチアゼピンを酢酸溶液に溶解し、氷冷下、過酸化水素水を作用させることにより、3-(1-(2-(4-クロロフェニル)エチル)ピペリジン-4-イル)-5,6-ジヒドロ-1,2,4-トリアゾロ[4,3-d][1,4]ベンゾチアゼピン 7-オキシドが得られる。



実施例 68

実施例 25 で得られた 3-(1-(2-(4-クロロフェニル)エチル)ピペリジン-4-イル)-5,6-ジヒドロ-1,2,4-トリアゾロ[4,3-d][1,4]ベンゾチアゼピンを蟻酸溶液に溶解し、室温において過酸化水素水を用作用させることにより、3-(1-(2-(4-クロロフェニル)エチル)ピペリジン-4-イル)-5,6-ジヒドロ-1,2,4-トリアゾロ[4,3-d][1,4]ベンゾチアゼピン 7,7-ジオキシドが得られる。

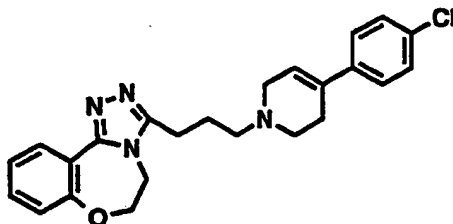


実施例 69

γ -ブチロラクトン 120 g、ヒドラジン・1水和物 250 ml をエタノール 1 l に加え、室温にて 30 分攪拌の後、溶媒還流温度で 2 時間加熱攪拌した。反応終了後、冷却することにより 4-ヒドロキシブチルカルボヒドラジド 136 g を得た。この化合物 2.3 g と原料合成例 44 で得られた 2,3-ジヒドロ-5-メチルチオ-1,4-ベンゾオキサゼピン 3.8 g を n-ブタノール 20 ml に加え、還流温度で 24 時間加熱攪拌した。減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール=20：1）にて精製することにより、3-(5,6-ジヒドロ-1,2,4-トリアゾロ[4,3-d][1,4]ベンゾオキサゼピン-3-イル)プロパノール 2.8 g を得た。

上記化合物 0.7 g、トリエチルアミン 0.84 ml をジメチルホルムアミド 10 ml に加え、これに氷冷下メシルクロライド 0.4 ml を滴下し、さらに室

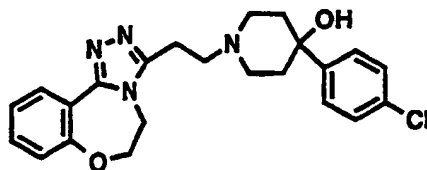
温において4時間攪拌した。反応終了後、4-(4-クロロフェニル)-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン0.45 g、炭酸カリウム1.0 gを加え、70℃で1時間加熱攪拌した。反応液を水にて処理し、有機層をクロロホルムにて抽出し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール=20:1)にて精製することにより、3-(3-(4-(4-クロロフェニル)-3, 6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-イル)プロピル)-5, 6-ジヒドロ-1, 2, 4-トリアゾロ[4, 3-d][1, 4]ベンゾオキサゼピン0.14 gを得た。



融点178-180℃

実施例70

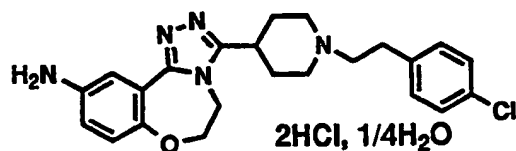
原料合成例44で得られた2, 3-ジヒドロ-5-メチルチオ-1, 4-ベンゾオキサゼピン1.9 g、2-(4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)エチルカルボヒドラジド2.0 gをn-ブタノール35 mlに加え、2日間溶媒還流温度で加熱攪拌した。反応終了後、減圧下溶媒を留去し、残渣にエタノールを加え結晶化させた後、エタノールにて再結晶することにより、3-(2-(4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)エチル)-5, 6-ジヒドロ-1, 2, 4-トリアゾロ[4, 3-d][1, 4]ベンゾオキサゼピン0.5 gを得た。



融点 232℃

実施例 7 1

実施例 13 で得られた 3- (1- (2- (4-クロロフェニル) エチル) ピペリジン-4-イル) -5, 6-ジヒドロ-10-ニトロ-1, 2, 4-トリアゾロ [4, 3-d] [1, 4] ベンゾオキサゼピン 0.5 g をラネーニッケル 0.2 g を触媒としエタノール中室温において 2 時間水素添加した。反応終了後、触媒を除去した後、溶媒を減圧下留去し、得られた残渣に塩化水素-エタノール溶液を加え結晶化させ、エタノールにて再結晶することにより、10-アミノ-3- (1- (2- (4-クロロフェニル) エチル) ピペリジン-4-イル) -5, 6-ジヒドロ-1, 2, 4-トリアゾロ [4, 3-d] [1, 4] ベンゾオキサゼピン 2 塩酸塩 1/4 水和物 0.25 g を得た。

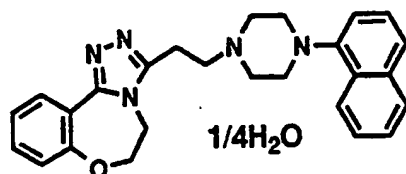


融点 25.0 - 25.2℃

実施例 7 2

実施例 36 で得られたメタンスルホン酸 2- (5, 6-ジヒドロ-1, 2, 4-トリアゾロ [4, 3-d] [1, 4] ベンゾオキサゼピン-3-イル) エチルエステル 0.6 g、4- (1-ナフチル) ピペラジン 0.4 g、炭酸カリウム 1.0 g をジメチルホルムアミド 20 ml に加え 70℃ で 1 時間加熱攪拌した。反応終了後、反応液を水にて処理し、有機層を酢酸エチルにて抽出し無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム：メタノール = 20 : 1) にて分離精製することにより、5, 6-ジヒドロ-3- (2- (4- (1-ナフチル) ピペラジン-1-イル) エチル) -1, 2, 4-トリアゾロ [4, 3-d] [1, 4] ベンゾオキ

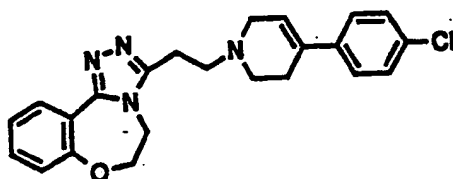
サゼピン 1 / 4 水和物 0.2 g を得た。



融点 194 - 197 °C

実施例 73

実施例 36 で得られたメタンスルホン酸 2-(5,6-ジヒドロ-1,2,4-トリアゾロ[4,3-d][1,4]ベンゾオキサゼピン-3-イル)エチルエステル 0.6 g、4-(4-クロロフェニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン 0.4 g、炭酸カリウム 1.0 g をジメチルホルムアミド 20 ml に加え 70 °C で 7 時間加熱攪拌した。反応液を水にて処理し、有機層をクロロホルムにて抽出し無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。減圧下溶媒を留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール = 20 : 1）にて分離精製することにより、3-(2-(4-(4-クロロフェニル)-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-イル)エチル)-5,6-ジヒドロ-1,2,4-トリアゾロ[4,3-d][1,4]ベンゾオキサゼピン 0.2 g を得た。

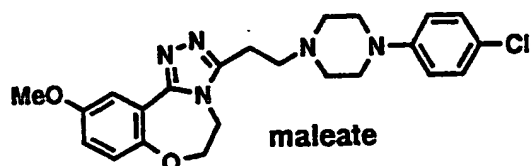


融点 179 - 180 °C

実施例 74

原料合成例 52 で得られた 2,3-ジヒドロ-7-メトキシ-5-メチルチオ

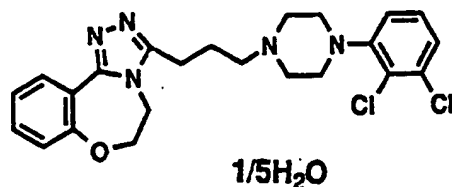
1, 2, 4-トリアゾロ[4, 3-d][1, 4]ベンゾオキサゼピン1.0 g、2-(4-(4-クロロフェニル)ピペラジーン-1-イル)エチルカルボヒドラジド1.3 gをn-ブタノール100 mlに加え、溶媒還流温度で2日間加熱攪拌した。反応終了後、減圧下溶媒を留去し、得られた残渣にエタノールを加え得られた固体を濾取した。これをマレイン酸のエタノール溶液に加え、得られた固体をメタノール水溶液にて再結晶することにより3-(2-(4-(4-クロロフェニル)ピペラジーン-1-イル)エチル)-5, 6-ジヒドロ-1, 2, 4-トリアゾロ[4, 3-d][1, 4]ベンゾオキサゼピンマレイン酸塩0.5 gを得た。



融点198℃(分解)

実施例75

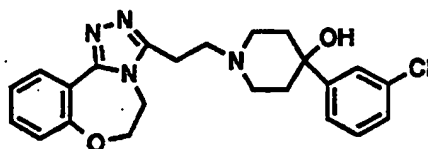
実施例69で得られた3-(5, 6-ジヒドロ-1, 2, 4-トリアゾロ[4, 3-d][1, 4]ベンゾオキサゼピン-3-イル)プロパノール0.7 g、トリエチルアミン0.84 mlのジメチルホルムアミド10 ml溶液に、氷冷下メシクロライド0.4 mlを加え、室温にて4時間攪拌した。次いで4-(2, 3-ジクロロフェニル)ピペラジン0.85 g、炭酸カリウム1 gを加え、70℃で1時間加熱攪拌した。反応液を水にて処理し、有機層をクロロホルムにて抽出し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール=20:1)にて精製することにより、5, 6-ジヒドロ-3-(3-(4-(2, 3-ジクロロフェニル)ピペラジン-1-イル)プロピル)-1, 2, 4-トリアゾロ[4, 3-d][1, 4]ベンゾオキサゼピン1/5水和物0.17 gを得た。



融点 123 - 126 °C

実施例 76

原料合成例 44 で得られた 2, 3-ジヒドロ-5-メチルチオ-1, 4-ベンゾオキサゼピン 2.9 g、2-(4-(3-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)エチルカルボヒドラジド 1.9 g を n-ブタノール 35 ml に加え、2 日間溶媒還流温度で加熱攪拌した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣にジイソプロピルエーテルを加え結晶化させた後イソプロピルアルコールにて再結晶することにより、3-(2-(4-(3-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)エチル)-5, 6-ジヒドロ-1, 2, 4-トリアゾロ[4, 3-d][1, 4]ベンゾオキサゼピン 1.3 g を得た。

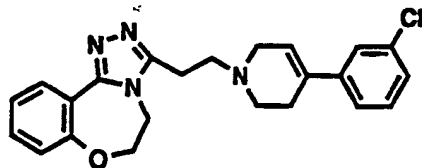


融点 137 - 138 °C

実施例 77

実施例 76 で得られた 3-(2-(4-(3-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)エチル)-5, 6-ジヒドロ-1, 2, 4-トリアゾロ[4, 3-d][1, 4]ベンゾオキサゼピン 1.0 g を濃硫酸 10 ml に加え、80 °C で 3 時間加熱攪拌した。生成した固体を濾取し、これを炭酸カリウム水溶液に加え、有機層をクロロホルムにて抽出し、無水硫酸マグネシウムにて

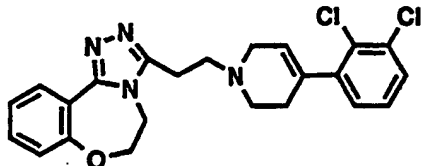
乾燥した。減圧下溶媒を留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝４０：１）にて分離精製することにより、３－（２－（４－（３－クロロフェニル）－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－イル）エチル）－５，６－ジヒドロ－１，２，４－トリアゾロ〔４，３－ｄ〕〔１，４〕ベンゾオキサゼピン０．５ｇを得た。



融点 149－150℃

実施例 78

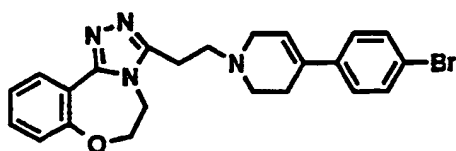
実施例 36 で得られたメタンスルホン酸 ２－（５，６－ジヒドロ－１，２，４－トリアゾロ〔４，３－ｄ〕〔１，４〕ベンゾオキサゼピン－３－イル）エチルエステル 0.9 g、４－（２，３－ジクロロフェニル）－１，２，３，６－テトラヒドロピリジン 0.8 g、炭酸カリウム 2 g をジメチルホルムアミド 20 mL に加え 60℃ で 7 時間加熱攪拌した。反応液を水にて処理し、有機層をクロロホルムにて抽出し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。減圧下溶媒を留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝４０：１）にて分離精製することにより、３－（２－（４－（２，３－ジクロロフェニル）－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－イル）エチル）－５，６－ジヒドロ－１，２，４－トリアゾロ〔４，３－ｄ〕〔１，４〕ベンゾオキサゼピン 0.3 g を得た。



融点 178°C (分解)

実施例 79

実施例 36 で得られたメタンスルホン酸 2-(5,6-ジヒドロ-1,2,4-トリアゾロ[4,3-d][1,4]ベンゾオキサゼピン-3-イル)エチルエステル 0.9 g、4-(4-ブロモフェニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン 0.7 g、炭酸カリウム 1 g をジメチルホルムアミド 20 ml に加え 60°C で 7 時間加熱攪拌した。反応液を水にて処理し、有機層をクロロホルムにて抽出し無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。減圧下溶媒を留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム:メタノール=40:1) にて分離精製することにより、3-(2-(4-(4-ブロモフェニル)-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-イル)エチル)-5,6-ジヒドロ-1,2,4-トリアゾロ[4,3-d][1,4]ベンゾオキサゼピン 0.4 g を得た。

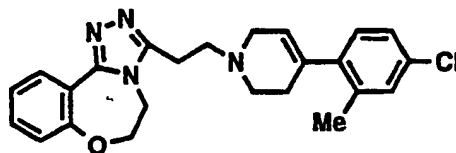


融点 195-197°C

実施例 80

実施例 36 で得られたメタンスルホン酸 2-(5,6-ジヒドロ-1,2,4-トリアゾロ[4,3-d][1,4]ベンゾオキサゼピン-3-イル)エチルエステル 0.7 g、4-(4-クロロ-2-メチルフェニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン 0.8 g、炭酸カリウム 0.4 g をジメチルホルムアミド 20 ml に加え 60°C で 1 時間加熱攪拌した。反応液を水にて処理し、有機層を酢酸エチルにて抽出し無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。減圧下溶媒を留去し得られた残渣にトルエンを加えて結晶化させた後、イソプロピルアルコー

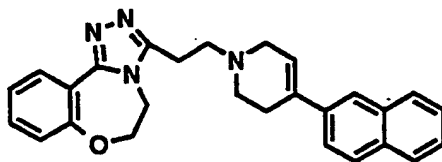
ルにて再結晶することにより、3-(2-(4-(4-クロロ-2-メチルフェニル)-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-イル)エチル)-5,6-ジヒドロ-1,2,4-トリアゾロ[4,3-d][1,4]ベンゾオキサゼピン0.2gを得た。



融点169℃(分解)

実施例81

実施例36で得られたメタンスルホン酸 2-(5,6-ジヒドロ-1,2,4-トリアゾロ[4,3-d][1,4]ベンゾオキサゼピン-3-イル)エチルエステル0.9g、4-(2-ナフチル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン1/2硫酸塩1.0g、炭酸カリウム1.0gをジメチルホルムアミド100mlに加え60℃で3時間加熱攪拌した。反応液を水にて処理し、有機層を酢酸エチルにて抽出し無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。減圧下溶媒を留去し得られた残渣にトルエンを加えて結晶化させた後、エタノールにて再結晶することにより、5,6-ジヒドロ-3-(2-(3,6-ジヒドロ-4-(2-ナフチル)-2H-ピリジン-1-イル)エチル)-1,2,4-トリアゾロ[4,3-d][1,4]ベンゾオキサゼピン0.2gを得た。

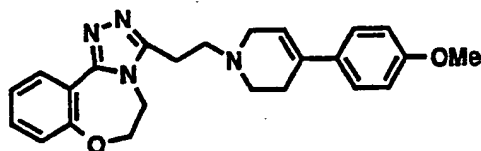


融点178℃(分解)

実施例82

実施例36で得られたメタンスルホン酸 2-(5,6-ジヒドロ-1,2,

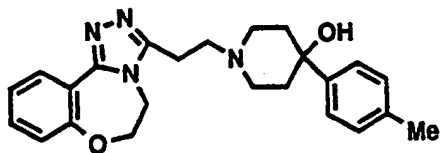
4-トリアゾロ[4,3-d][1,4]ベンゾオキサゼピン-3-イル)エチルエステル0.9g、4-(4-メトキシフェニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン0.6g、炭酸カリウム1.0gをジメチルホルムアミド20mlに加え60℃で1時間加熱攪拌した。反応液を水にて処理し、有機層を酢酸エチルにて抽出し無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。減圧下溶媒を留去し得られた残渣にトルエンを加えて結晶化させた後、イソプロピルアルコールにて再結晶することにより、5,6-ジヒドロ-3-(2-(3,6-ジヒドロ-4-(4-メトキシフェニル)-2H-ピリジン-1-イル)エチル)-1,2,4-トリアゾロ[4,3-d][1,4]ベンゾオキサゼピン0.2gを得た。



融点197-199℃

実施例83

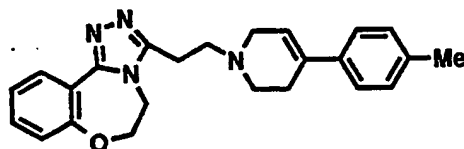
原料合成例44で得られた2,3-ジヒドロ-5-メチルチオ-1,4-ベンゾオキサゼピン2.7g、2-(4-ヒドロキシ-4-(4-メチルフェニル)ピペリジン-1-イル)エチルカルボヒドラジド1.9gをn-ブタノール35mlに加え、2日間溶媒還流温度で加熱攪拌した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣にジイソプロピルエーテルを加え結晶化させた後イソプロピルアルコールにて再結晶することにより、5,6-ジヒドロ-3-(2-(4-ヒドロキシ-4-(4-メチルフェニル)ピペリジン-1-イル)エチル)-1,2,4-トリアゾロ[4,3-d][1,4]ベンゾオキサゼピン1.7gを得た。



融点 197 – 201 °C

実施例 8 4

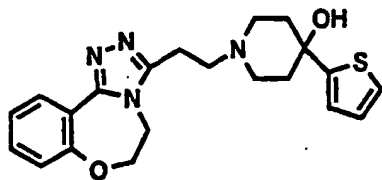
実施例 8 3 で得られた 5, 6-ジヒドロ-3-(2-(4-ヒドロキシ-4-(4-メチルフェニル)ピペリジン-1-イル)エチル)-1, 2, 4-トリアゾロ[4, 3-d][1, 4]ベンゾオキサゼピン 1.0 g を濃硫酸に加え、80 °C で 3 時間加熱攪拌した。生成した固体を濾取し、これを炭酸カリウム水溶液に加え、有機層をクロロホルムにて抽出し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。減圧下溶媒を留去しシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール = 40 : 1）にて分離精製することにより、5, 6-ジヒドロ-3-(2-(3, 6-ジヒドロ-4-(4-メチルフェニル)-2H-ピリジン-1-イル)エチル)-1, 2, 4-トリアゾロ[4, 3-d][1, 4]ベンゾオキサゼピン 0.5 g を得た。



融点 182 – 183 °C

実施例 8 5

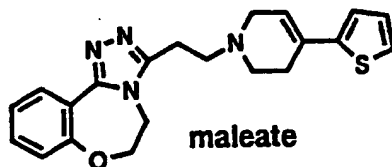
原料合成例 4 4 で得られた 2, 3-ジヒドロ-5-メチルチオ-1, 4-ベンゾオキサゼピン 7.5 g、2-(4-ヒドロキシ-4-(2-チエニル)ピペリジン-1-イル)エチルカルボヒドラジド 5.4 g を n-ブタノール 100 ml に加え、2 日間溶媒還流温度で加熱攪拌した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣にジイソプロピルエーテルを加え結晶化させた後イソプロピルアルコールにて再結晶することにより、5, 6-ジヒドロ-3-(2-(4-ヒドロキシ-4-(2-チエニル)ピペリジン-1-イル)エチル)-1, 2, 4-トリアゾロ[4, 3-d][1, 4]ベンゾオキサゼピン 5.7 g を得た。



融点 195～197℃

実施例 86

実施例 85 で得られた 5, 6-ジヒドロ-3-(2-(4-ヒドロキシ-4-(2-チエニル) ピペリジン-1-イル) エチル)-1, 2, 4-トリアゾロ [4, 3-d] [1, 4] ベンゾオキサゼピン 1.0 g を濃硫酸に加え、80℃で 3 時間加熱攪拌した。生成した固体を濾取し、これを炭酸カリウム水溶液に加え、有機層をクロロホルムにて抽出し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。減圧下溶媒を留去し得られた残渣にマレイン酸のエタノール溶液を加え結晶化させた後、エタノールにて再結晶することにより、5, 6-ジヒドロ-3-(2-(3, 6-ジヒドロ-4-(2-チエニル)-2H-ピリジン-1-イル) エチル)-1, 2, 4-トリアゾロ [4, 3-d] [1, 4] ベンゾオキサゼピンマレイン酸塩 0.1 g を得た。

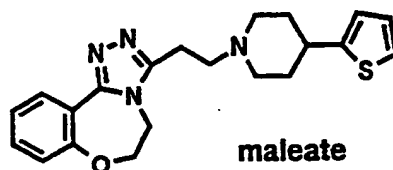


融点 178～180℃

実施例 87

実施例 85 で得られた 5, 6-ジヒドロ-3-(2-(4-ヒドロキシ-4-(2-チエニル) ピペリジン-1-イル) エチル)-1, 2, 4-トリアゾロ [4, 3-d] [1, 4] ベンゾオキサゼピン 1.0 g、トリメチルシリルクロリ

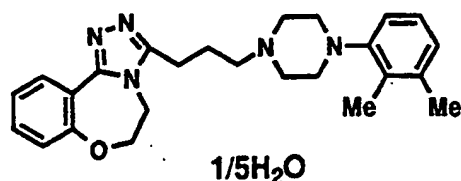
ド 1. 9 ml、ヨウ化ナトリウム 2. 2 g をアセトニトリル 25 ml に加え、溶媒還流温度で 1 時間攪拌した。反応液を亜硫酸ナトリウム水溶液および炭酸カリウム水溶液にて処理し有機層をクロロホルムにて抽出し無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。減圧下溶媒を留去し得られた残渣にマレイン酸のエタノール溶液を加え結晶化させた後、エタノールにて再結晶することにより、5, 6-ジヒドロ-3-(2-(4-(2-チエニル)ピペリジン-1-イル)エチル)-1, 2, 4-トリアゾロ[4, 3-d][1, 4]ベンゾオキサゼピンマレイン酸塩 0. 3 g を得た。



融点 183 ~ 184 °C

実施例 88

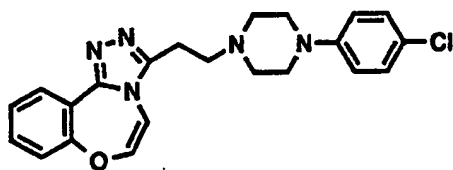
実施例 69 で得られた 3-(5, 6-ジヒドロ-1, 2, 4-トリアゾロ[4, 3-d][1, 4]ベンゾオキサゼピン-3-イル)プロパノール 0. 7 g、トリエチルアミン 0. 84 ml のジメチルホルムアミド 10 ml 溶液に、氷冷下メシクロライド 0. 4 ml を加え、室温にて 4 時間攪拌した。次いで、4-(2, 3-ジメチルフェニル)ピペラジン 0. 85 g、炭酸カリウム 1 g を加え、70 °C で 1 時間加熱攪拌した。反応液を水にて処理し、有機層をクロロホルムにて抽出し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール = 20 : 1）にて精製することにより、3-(3-(4-(2, 3-ジメチルフェニル)ピペラジン-1-イル)プロピル)-5, 6-ジヒドロ-1, 2, 4-トリアゾロ[4, 3-d][1, 4]ベンゾオキサゼピン 1/5 水和物 0. 17 g を得た。



融点 121～122℃

実施例 89

原料合成例 48 で得られた 5-メチルチオ-1,4-ベンゾオキサゼピン 0.58 g および 2-(4-(4-クロロフェニル)ピペラジン-1-イル)エチルカルボヒドラジド 0.85 g を n-ブタノール 10 ml に加え、120～130℃で 24 時間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝20：1）にて分離精製後、イソプロピルアルコールから再結晶することにより、3-(2-(4-(4-クロロフェニル)ピペラジン-1-イル)エチル)-1,2,4-トリアゾロ[4,3-d][1,4]ベンゾオキサゼピン 0.45 g を得た。

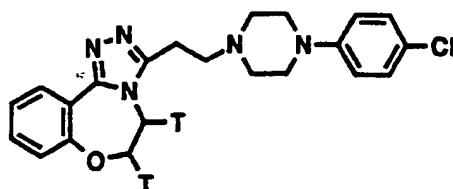


融点 221～222℃

実施例 90

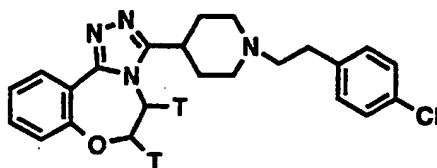
3-(2-(4-(4-クロロフェニル)ピペラジン-1-イル)エチル)-1,2,4-トリアゾロ[4,3-d][1,4]ベンゾオキサゼピン 30 mg をクロロホルム：メタノール＝4：1 溶液 5 ml に 10%パラジウム炭素 120 mg を加え、40～42℃で、放射性活性なトリチウム水素ガスを吹き流しながら 2 時間接触還元を行った。反応終了後、触媒を濾過し母液を濃縮した。得られた残渣を高速液体クロマトグラフィー（0.1 M 酢酸アンモニウム：アセトニト

リル=1:1)にて精製することにより、3-(2-(4-(4-クロロフェニル)ピペラジン-1-イル)エチル)-5,6-ジトリチウム-1,2,4-トリアゾロ[4,3-d][1,4]ベンゾオキサゼピン(26キュウリー/mm²)を得た。



実施例 9 1

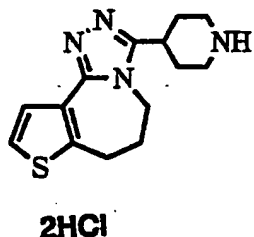
3-(1-(2-(4-クロロフェニル)エチル)ピペリジン-4-イル)-1,2,4-トリアゾロ[4,3-d][1,4]ベンゾオキサゼピン30mgをクロロホルム:メタノール=4:1溶液5mlに10%パラジウム炭素120mgを加え、40~42℃で、放射性活性なトリチウム水素ガスを吹き流しながら2時間接触還元を行った。反応終了後、触媒を濾過し母液を濃縮した。得られた残渣を高速液体クロマトグラフィー(0.1M酢酸アンモニウム:アセトニトリル=1:1)にて精製することにより、3-(1-(2-(4-クロロフェニル)エチル)ピペリジン-4-イル)-5,6-ジトリチウム-1,2,4-トリアゾロ[4,3-d][1,4]ベンゾオキサゼピン(26キュウリー/mm²)を得た。



実施例 9 2

原料合成例120で得られた4-メチルチオ-7,8-ジヒドロ-6H-チエ

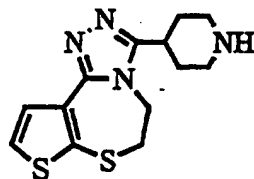
ノ [3, 2-c] アゼピン 30 g の n-ブタノール 300 ml 溶液へ攪拌しながら、(1-(第3級ブトキシカルボニル) ピペリジン-4-イル) カルボヒドラジド 31 g を加え、1~24 時間加熱還流する。反応終了後、減圧濃縮し、得られた残渣にトリフルオロ酢酸 150 ml を加え、室温で 1~24 時間攪拌する。反応終了後、トリフルオロ酢酸を減圧留去する。得られた残渣をエタノールに溶解し、塩化水素のエタノール溶液を加え、塩酸塩を形成後、濾取し、エタノールにて再結晶することにより、無色結晶の 6, 7-ジヒドロ-3-(4-ピペリジル)-5H-チエノ [3, 2-c]-1, 2, 4-トリアゾロ [4, 3-a] アゼピン・2 塩酸塩 20 g を得た。



融点 280℃以上

実施例 9 3

実施例 9 2 の 4-メチルチオ-7, 8-ジヒドロ-6H-チエノ [3, 2-c] アゼピンの代わりに 5-メチルチオ-2, 3-ジヒドロチエノ [3, 2-f] [1, 4] チアゼピンを用いて同様に反応及び処理を行うことにより、黄色結晶の 5, 6-ジヒドロ-3-(4-ピペリジル)-チエノ [3, 2-f]-1, 2, 4-トリアゾロ [4, 3-d] [1, 4] チアゼピンを得た。

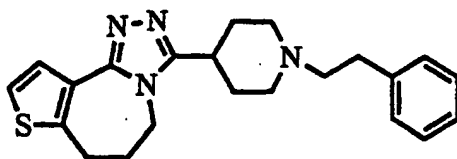


融点 179~181℃

実施例 9 4

4-メチルチオ-7, 8-ジヒドロ-6H-チエノ [3, 2-c] アゼピン 0.

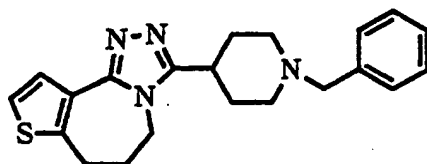
8 g のブタノール 20 ml 溶液に攪拌しながら、1-(2-フェニルエチル)ピペリジン-4-カルボヒドラジド 1 g を加え、5 時間加熱還流する。放冷後、ブタノールを減圧留去し、得られた結晶をエタノールにより再結晶を行うことにより、無色粉末結晶の 6, 7-ジヒドロ-3-(1-(2-フェニルエチル)ピペリジン-4-イル)-5H-チエノ[3, 2-c]-1, 2, 4-トリアゾロ[4, 3-a]アゼピン 0.7 g を得た。



融点 177~178℃

実施例 9 5

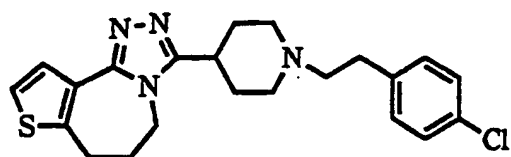
実施例 9 4 の 1-(2-フェニルエチル)ピペリジン-4-カルボヒドラジドの代わりに 1-ベンジルピペリジン-4-カルボヒドラジドを用いて同様に反応及び処理を行うことにより、無色粉末結晶の 6, 7-ジヒドロ-3-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-5H-チエノ[3, 2-c]-1, 2, 4-トリアゾロ[4, 3-a]アゼピンを得た。



融点 177~179℃

実施例 9 6

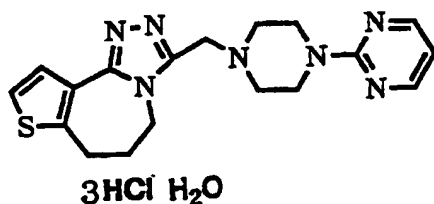
実施例 9 4 の 1-(2-フェニルエチル)ピペリジン-4-カルボヒドラジドの代わりに 1-(2-(4-クロロフェニル)エチル)ピペリジン-4-カルボヒドラジドを用いて同様に反応及び処理を行うことにより、無色粉末結晶の 6, 7-ジヒドロ-3-(1-(2-(4-クロロフェニル)エチル)ピペリジン-4-イル)-5H-チエノ[3, 2-c]-1, 2, 4-トリアゾロ[4, 3-a]アゼピンを得た。



融点 192 ~ 193 °C

実施例 97

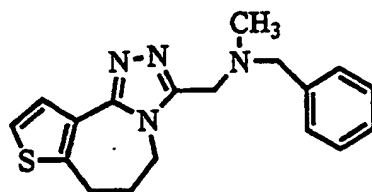
実施例 94 の 1-(2-フェニルエチル)ピペリジン-4-カルボヒドラジドの代わりに 2-(4-(ピリミジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)アセトヒドラジドを用いて同様に反応及び処理を行った後、塩酸塩を形成させることにより、無色粉末結晶の 3-(4-(ピリミジン-2-イル)ピペラジン-1-イルメチル)-6,7-ジヒドロ-5H-チエノ[3,2-c]-1,2,4-トリアゾロ[4,3-a]アゼピン・3塩酸塩・1水和物 0.7 g を得た。



融点 227 ~ 229 °C

実施例 98

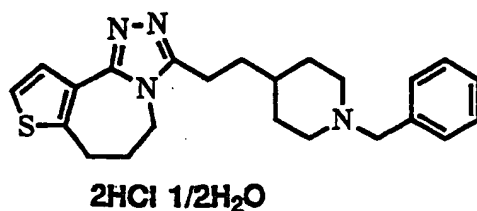
実施例 94 の 1-(2-フェニルエチル)ピペリジン-4-カルボヒドラジドの代わりに 2-(N-ベンジル-N-メチルアミノ)アセトヒドラジドを用いて同様に反応及び処理を行うことにより、無色粉末結晶の 3-(N-ベンジル-N-メチルアミノメチル)-6,7-ジヒドロ-5H-チエノ[3,2-c]-1,2,4-トリアゾロ[4,3-a]アゼピン 0.2 g を得た。



融点 140～142℃

実施例 99

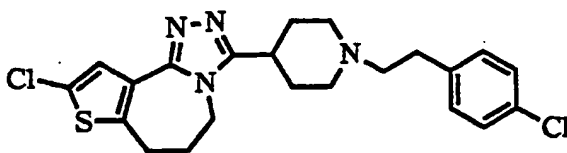
実施例 94 の 1-(2-フェニルエチル)ピペリジン-4-カルボヒドラジドの代わりに 3-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)プロピオノヒドラジドを用いて同様に反応及び処理を行った後、塩酸塩を形成させることにより、無色粉末結晶の 3-(2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)エチル)-6,7-ジヒドロ-5H-チエノ[3,2-c]-1,2,4-トリアゾロ[4,3-a]アゼピン・2塩酸塩・1/2水和物 0.15 g を得た。



融点 247～250℃

実施例 100

原料合成例 149 で得られた 2-クロロ-4-メチルチオ-7,8-ジヒドロ-6H-チエノ[3,2-c]アゼピン 0.7 g をブタノール 20 ml に溶解し、1-(2-(4-クロロフェニル)エチル)ピペリジン-4-カルボヒドラジド 1 g を加え、5 時間加熱還流する。放冷後、ブタノールを減圧留去し、得られた結晶をイソプロピルアルコールにより再結晶を行うことにより、無色粉末結晶の 9-クロロ-6,7-ジヒドロ-3-(1-(2-(4-クロロフェニル)エチル)ピペリジン-4-イル)-5H-チエノ[3,2-c]-1,2,4-トリアゾロ[4,3-a]アゼピン 0.23 g を得た。

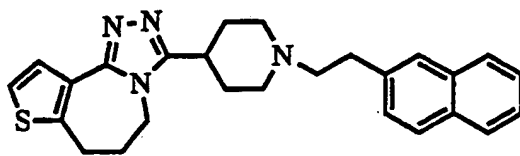


融点 185℃

実施例 101

6, 7-ジヒドロ-3-(4-ピペリジル)-5H-チエノ[3, 2-c]-1, 2, 4-トリアゾロ[4, 3-a]アゼピン・2塩酸塩 0.5 g のジメチルホルムアミド 10 ml 溶液へ氷冷下、攪拌しながら、2-ナフチル酢酸 0.38 g、トリエチルアミン 0.51 ml、シアノホスホン酸ジエチル 0.31 ml を加え、室温下 2 時間攪拌する。反応終了後、反応液を氷水中に注ぎ、酢酸エチルにて抽出後、水洗し、硫酸マグネシウムにて乾燥する。減圧濃縮後、得られた結晶をイソプロピルアルコールより再結晶を行うことにより、無色粉末結晶の 6, 7-ジヒドロ-3-(1-(2-(2-ナフチル)-1-オキシエチル)ピペリジン-4-イル)-5H-チエノ[3, 2-c]-1, 2, 4-トリアゾロ[4, 3-a]アゼピン 0.7 g を得た。融点 204℃

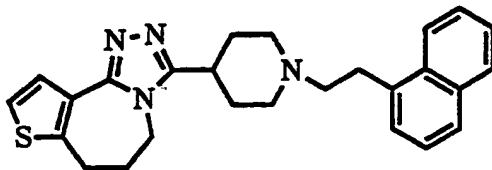
6, 7-ジヒドロ-3-(1-(2-(2-ナフチル)-1-オキシエチル)ピペリジン-4-イル)-5H-チエノ[3, 2-c]-1, 2, 4-トリアゾロ[4, 3-a]アゼピン 0.55 g のテトラヒドロフラン 10 ml 溶液に氷冷下、攪拌しながら、水素化アルミニウムリチウム 0.15 g を加え、室温下に 1 時間攪拌する。反応終了後、反応液を氷水中に注ぎ、酢酸エチルにて抽出後、水洗し、硫酸マグネシウムにて乾燥する。減圧濃縮後、得られた結晶をイソプロピルアルコールより再結晶を行うことにより、無色粉末結晶の 6, 7-ジヒドロ-3-(1-(2-(2-ナフチル)エチル)ピペリジン-4-イル)-5H-チエノ[3, 2-c]-1, 2, 4-トリアゾロ[4, 3-a]アゼピン 0.1 g を得た。



融点 220℃

実施例 102

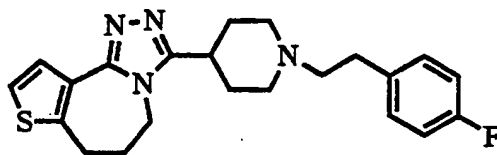
実施例 101 の 2-ナフチル酢酸の代わりに 1-ナフチル酢酸を用いて同様に反応及び処理を行うことにより、無色粉末結晶の 6, 7-ジヒドロ-3-(1-(2-(1-ナフチル)エチル)ピペリジン-4-イル)-5H-チエノ[3, 2-c]-1, 2, 4-トリアゾロ[4, 3-a]アゼピンを得た。



融点 177~180℃

実施例 103

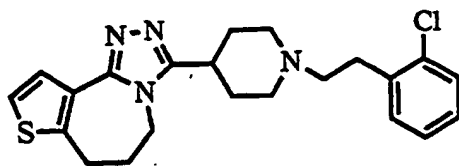
実施例 101 の 2-ナフチル酢酸の代わりに 4-フルオロフェニル酢酸を用いて同様に反応及び処理を行うことにより、無色粉末結晶の 6, 7-ジヒドロ-3-(1-(2-(4-フルオロフェニル)エチル)ピペリジン-4-イル)-5H-チエノ[3, 2-c]-1, 2, 4-トリアゾロ[4, 3-a]アゼピンを得た。



融点 174℃

実施例 104

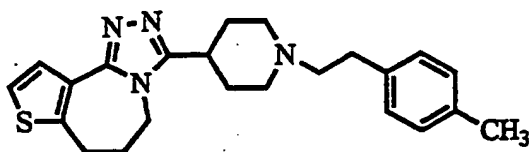
実施例 101 の 2-ナフチル酢酸の代わりに 2-クロロフェニル酢酸を用いて同様に反応及び処理を行うことにより、無色粉末結晶の 6, 7-ジヒドロ-3-(1-(2-(2-クロロフェニル)エチル)ピペリジン-4-イル)-5H-チエノ[3, 2-c]-1, 2, 4-トリアゾロ[4, 3-a]アゼピンを得た。



融点 164℃

実施例 105

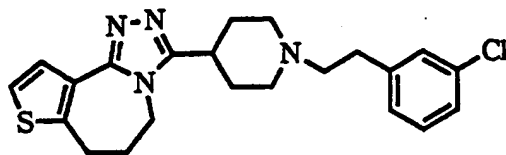
実施例 101 の 2-ナフチル酢酸の代わりに 4-メチルフェニル酢酸を用いて同様に反応及び処理を行うことにより、無色粉末結晶の 6,7-ジヒドロ-3-(1-(2-(4-メチルフェニル)エチル)ピペリジン-4-イル)-5H-チエノ[3,2-c]-1,2,4-トリアゾロ[4,3-a]アゼピンを得た。



融点 188℃

実施例 106

実施例 101 の 2-ナフチル酢酸の代わりに 3-クロロフェニル酢酸を用いて同様に反応及び処理を行うことにより、無色粉末結晶の 6,7-ジヒドロ-3-(1-(2-(3-クロロフェニル)エチル)ピペリジン-4-イル)-5H-チエノ[3,2-c]-1,2,4-トリアゾロ[4,3-a]アゼピンを得た。

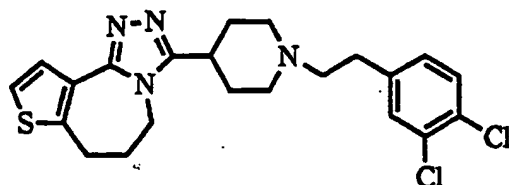


融点 138~140℃

実施例 107

実施例 101 の 2-ナフチル酢酸の代わりに 3,4-ジクロロフェニル酢酸を用いて同様に反応及び処理を行うことにより、無色粉末結晶の 6,7-ジヒドロ

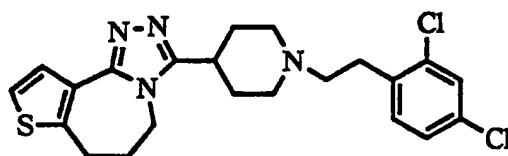
－3－（1－（2－（3，4－ジクロロフェニル）エチル）ピペリジン－4－イル）－5H－チエノ〔3，2－c〕－1，2，4－トリアゾロ〔4，3－a〕アゼピンを得た。



融点 138～140℃

実施例 108

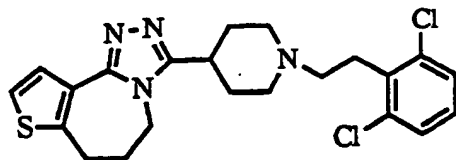
実施例 101 の 2-ナフチル酢酸の代わりに 2，4-ジクロロフェニル酢酸を用いて同様に反応及び処理を行うことにより、無色粉末結晶の 6，7-ジヒドロ－3－（1－（2－（2，4-ジクロロフェニル）エチル）ピペリジン－4－イル）－5H－チエノ〔3，2－c〕－1，2，4－トリアゾロ〔4，3－a〕アゼピンを得た。



融点 291～293℃

実施例 109

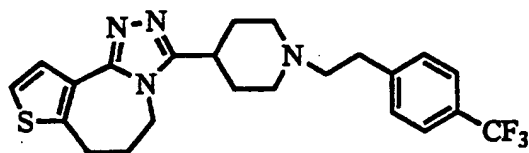
実施例 101 の 2-ナフチル酢酸の代わりに 2，6-ジクロロフェニル酢酸を用いて同様に反応及び処理を行うことにより、無色粉末結晶の 6，7-ジヒドロ－3－（1－（2－（2，6-ジクロロフェニル）エチル）ピペリジン－4－イル）－5H－チエノ〔3，2－c〕－1，2，4－トリアゾロ〔4，3－a〕アゼピンを得た。



融点 274 ~ 277 °C

実施例 110

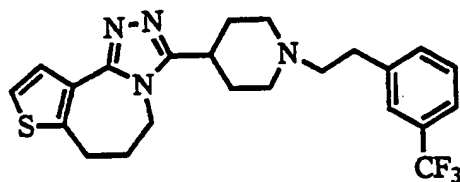
実施例 101 の 2-ナフチル酢酸の代わりに 4-トリフルオロメチルフェニル酢酸を用いて同様に反応及び処理を行うことにより、無色粉末結晶の 6,7-ジヒドロ-3-(1-(2-(4-トリフルオロメチルフェニル)エチル)ピペリジン-4-イル)-5H-チエノ[3,2-c]-1,2,4-トリアゾロ[4,3-a]アゼピンを得た。



融点 194 °C

実施例 111

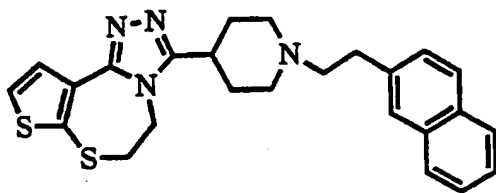
実施例 101 の 2-ナフチル酢酸の代わりに 3-トリフルオロメチルフェニル酢酸を用いて同様に反応及び処理を行うことにより、無色粉末結晶の 6,7-ジヒドロ-3-(1-(2-(3-トリフルオロメチルフェニル)エチル)ピペリジン-4-イル)-5H-チエノ[3,2-c]-1,2,4-トリアゾロ[4,3-a]アゼピンを得た。



融点 117 °C

実施例 112

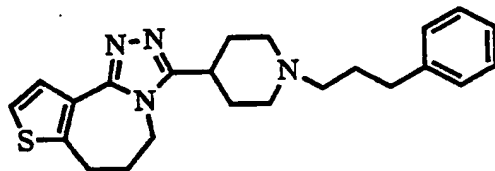
実施例 101 の 6, 7-ジヒドロ-3-(4-ピペリジル)-5H-チエノ [3, 2-c]-1, 2, 4-トリアゾロ [4, 3-a] アゼピン・2 塩酸塩の代わりに 5, 6-ジヒドロ-3-(4-ピペリジル)-チエノ [3, 2-f]-1, 2, 4-トリアゾロ [4, 3-d] [1, 4] チアゼピンを用いて同様に反応及び処理を行うことにより、無色粉末結晶の 3-(1-(2-(2-ナフチル)エチル)ピペリジン-4-イル)-5, 6-ジヒドロチエノ [3, 2-f]-1, 2, 4-トリアゾロ [4, 3-d] [1, 4] チアゼピンを得た。



融点 186 ~ 188 °C

実施例 113

実施例 101 の 2-ナフチル酢酸の代わりに 3-フェニルプロピオン酸を用いて同様に反応及び処理を行うことにより、無色粉末結晶の 6, 7-ジヒドロ-3-(1-(3-フェニルプロピル)ピペリジン-4-イル)-5H-チエノ [3, 2-c]-1, 2, 4-トリアゾロ [4, 3-a] アゼピンを得た。

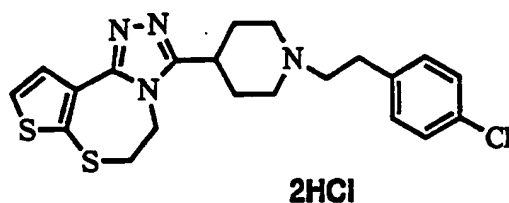


融点 132 ~ 133 °C

実施例 114

5-メチルチオ-2, 3-ジヒドロチエノ [3, 2-f] [1, 4] チアゼピンと 1-(2-(4-クロロフェニル)エチル)ピペリジン-4-カルボヒドライドを用いて実施例 94 と同様に反応及び処理を行うことにより、無色粉末結晶の 3-(1-(2-(4-クロロフェニル)エチル)ピペリジン-4-イル)-

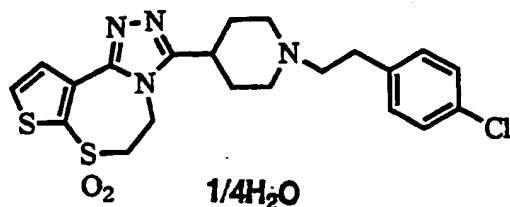
5, 6-ジヒドロチエノ [3, 2-f] -1, 2, 4-トリアゾロ [4, 3-d] [1, 4] チアゼピン・2塩酸塩を得た。



融点 141 ~ 143 °C

実施例 115

3-(1-(2-(4-クロロフェニル)エチル)ピペリジン-4-イル)-5, 6-ジヒドロチエノ [3, 2-b] -1, 2, 4-トリアゾロ [4, 3-d] [1, 4] チアゼピン 0.5 g の濃酸溶液を氷冷下、攪拌しながら、30%過酸化水素溶液 0.32 ml を加え、室温下に 1~2 時間反応させる。反応終了後、反応液を飽和炭酸カリウム水溶液に注ぎ、酢酸エチルにて抽出後、水洗し、硫酸マグネシウムにて乾燥する。減圧濃縮後、得られた結晶をイソプロピルアルコールにて再結晶を行うことにより、無色粉末結晶の 3-(1-(2-(4-クロロフェニル)エチル)ピペリジン-4-イル)-5, 6-ジヒドロチエノ [3, 2-f] -1, 2, 4-トリアゾロ [4, 3-d] [1, 4] チアゼピン 7, 7-ジオキシド・1/4水和物を得た。

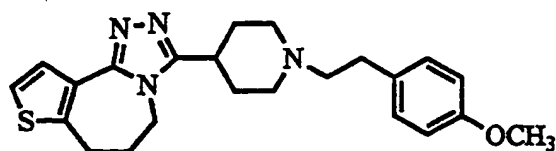


融点 176 ~ 177 °C

実施例 116

6, 7-ジヒドロ-3-(4-ピペリジル)-5H-チエノ [3, 2-c] -

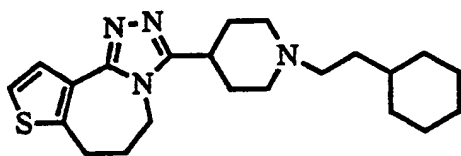
1, 2, 4-トリアゾロ [4, 3-a] アゼピン・2塩酸塩 1. 24 g のジメチルホルムアミド 10 ml とトルエン 10 ml の混合溶液へ氷冷下、攪拌しながら、2-(4-メトキシフェニル) エチル p-トルエンスルホネート 1. 47 g、炭酸カリウム 2. 21 g を加え、70℃にて2時間攪拌する。反応終了後、反応液を氷水中に注ぎ、酢酸エチルにて抽出後、水洗し、硫酸マグネシウムにて乾燥する。減圧濃縮後、得られた結晶をイソプロピルアルコールより再結晶を行うことにより、無色粉末結晶の 6, 7-ジヒドロ-3-(1-(2-(4-メトキシフェニル) エチル) ピペリジン-4-イル)-5H-チエノ [3, 2-c] -1, 2, 4-トリアゾロ [4, 3-a] アゼピン 0. 85 g を得た。



融点 193℃

実施例 117

実施例 116 の 2-(4-メトキシフェニル) エチル p-トルエンスルホネートの代わりに 2-シクロヘキシルエチル p-トルエンスルホネートを用いて同様に反応及び処理を行うことにより、無色粉末結晶の 6, 7-ジヒドロ-3-(1-(2-シクロヘキシルエチル)ピペリジン-4-イル)-5H-チエノ [3, 2-c] -1, 2, 4-トリアゾロ [4, 3-a] アゼピンを得た。

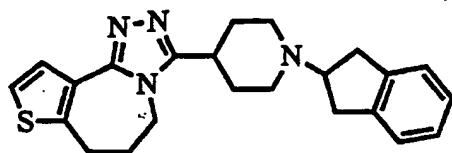


融点 215℃

実施例 118

実施例 116 の 2-(4-メトキシフェニル) エチル p-トルエンスルホネートの代わりに インダニル p-トルエンスルホネートを用いて同様に反応及び

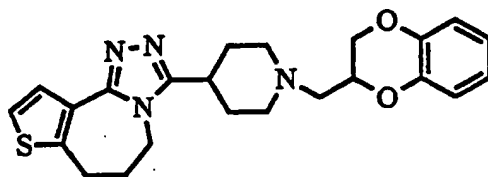
処理を行うことにより、無色粉末結晶の6, 7-ジヒドロ-3-(1-(2-インダニル)ピペリジン-4-イル)-5H-チエノ[3, 2-c]-1, 2, 4-トリアゾロ[4, 3-a]アゼピンを得た。



融点 262℃

実施例 119

実施例 116 の 2-(4-メトキシフェニル)エチル p-トルエンスルホネートの代わりに、1,4-ベンゾジオキサン-2-イルメチル p-トルエンスルホネートを用いて同様に反応及び処理を行うことにより、無色粉末結晶の6, 7-ジヒドロ-3-(1-(1,4-ベンゾジオキサン-2-イルメチル)ピペリジン-4-イル)-5H-チエノ[3, 2-c]-1, 2, 4-トリアゾロ[4, 3-a]アゼピンを得た。



融点 144~145℃

実施例 120

実施例 116 の 2-(4-メトキシフェニル)エチル p-トルエンスルホネートの代わりに 6-アセチル-2-(2-クロロエチル)-3-エチル-5, 7-ジヒドロチエノ[2, 3-c]ピリジンを用いて同様に反応及び処理を行った後、塩酸塩を形成させることにより、無色粉末結晶の6, 7-ジヒドロ-3-(1-(2-(6-アセチル-3-エチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[2, 3-c]ピリジン-2-イル)エチル)ピペリジン-4-イル)-5H-

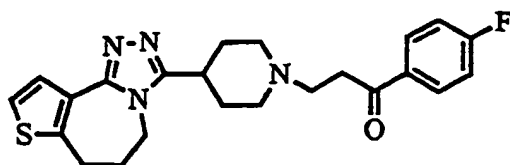
CC(=O)N1CCc2sc(CCN1CCN2C3CCN(C3)C4=CN5C(=N4)SCC5)c6ccccc6
2HCl 2H₂O

实施例 121

c1ccc(OCCN2CCCCC2C3=NN=C4C3SCC5CCCCC45)cc1

实施例 122

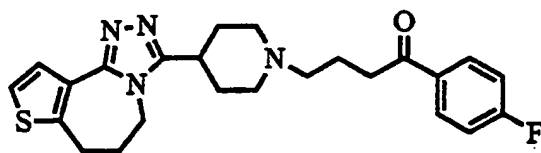
1 6 7



融点 187°C

実施例 123

6, 7-ジヒドロ-3-(4-ピペリジル)-5H-チエノ[3, 2-c]-1, 2, 4-トリアゾロ[4, 3-a]アゼピン・2塩酸塩 0.3 g のアセトニトリル 50 ml 溶液に攪拌しながら、2-(3-クロロプロピル)-2-(4-フルオロフェニル)[1, 3]ジオキソラン、炭酸カリウム 1 g、ヨウ化カリウム 1 g を加え、70°C で 2 時間攪拌する。反応終了後、反応液を水に注ぎ、酢酸エチルにて抽出後、水洗し、硫酸マグネシウムにて乾燥する。減圧濃縮後、得られた残渣をエタノール 30 ml に溶解し、濃塩酸 5 ml を加えて、100°C で 1 時間攪拌する。反応終了後、アルカリ性にし、クロロホルムで抽出後、水洗し、硫酸マグネシウムにて乾燥する。減圧濃縮後、得られた結晶をエタノールより再結晶を行うことにより、無色粉末結晶の 6, 7-ジヒドロ-3-(1-(4-(4-フルオロフェニル)-4-オキソブチル)ピペリジン-4-イル)-5H-チエノ[3, 2-c]-1, 2, 4-トリアゾロ[4, 3-a]アゼピンを得た。

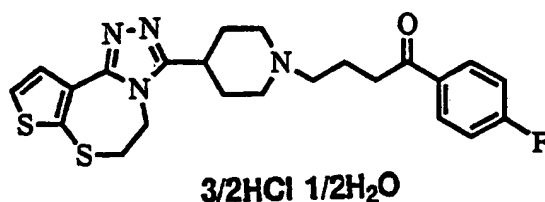


融点 155~157°C

実施例 124

実施例 123 の 6, 7-ジヒドロ-3-(4-ピペリジル)-5H-チエノ[3, 2-c]-1, 2, 4-トリアゾロ[4, 3-a]アゼピン・2塩酸塩の代わりに 5, 6-ジヒドロ-3-(4-ピペリジル)-チエノ[3, 2-f]-1, 2, 4-トリアゾロ[4, 3-d][1, 4]チアゼピンを用いて同様に反応及

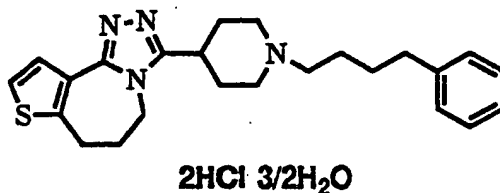
び処理を行った後、塩酸塩を形成させることにより、無色粉末結晶の 3-(1-(4-(4-フルオロフェニル)-4-オキソブチル)ピペリジン-4-イル)-5,6-ジヒドロチエノ[3,2-f]-1,2,4-トリアゾロ[4,3-d][1,4]チアゼピン・3/2塩酸塩・1/2水和物を得た。



融点 172℃

実施例 125

実施例 116 の 2-(4-メトキシフェニル)エチル p-トルエンスルホネートの代わりに 4-フェニルブチル p-トルエンスルホネートを用いて同様に反応及び処理を行った後、塩酸塩を形成させることにより、無色粉末結晶の 6,7-ジヒドロ-3-(1-(4-フェニルブチル)ピペリジン-4-イル)-5H-チエノ[3,2-c]-1,2,4-トリアゾロ[4,3-a]アゼピン・2塩酸塩・3/2水和物を得た。

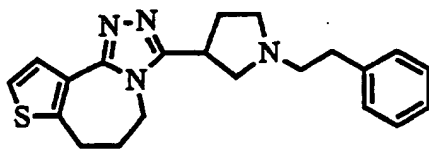


融点 225℃

実施例 126

実施例 94 の 1-(2-フェニルエチル)ピペリジン-4-カルボヒドラジドの代わりに 1-(2-フェニルエチル)ピロリジン-3-カルボヒドラジドを用いて同様に反応及び処理を行うことにより、黄色油状物として 6,7-ジヒドロ

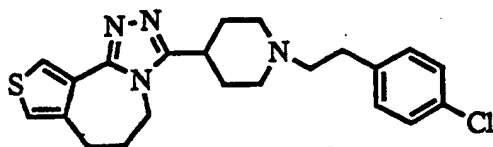
－3－（1－（2－フェニルエチル）ピロリジン－3－イル）－5H－チエノ [3, 2－c]－1, 2, 4－トリアゾロ [4, 3－a] アゼピンを得た。



¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.37 (1H, d)、7.48–7.18 (5H, m), 7.13 (1H, d)、4.10 (2H, t)、3.72–3.49 (2H, m)、3.22 (2H, t)、3.05–2.67 (5H, m)、2.43–2.02 (6H, m)

実施例 127

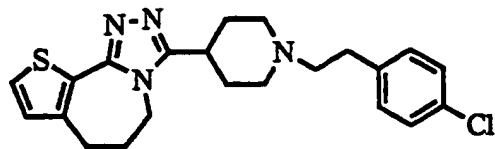
原料合成例 121 で得られた 4-メチルチオ-7, 8-ジヒドロ-6H-チエノ [3, 4-c] アゼピン及び 1-(2-(4-クロロフェニル)エチル)ピペリジン-4-カルボヒドラジドを用いて実施例 94 と同様に反応及び処理を行うことにより、6, 7-ジヒドロ-3-(1-(2-(4-クロロフェニル)エチル)ピペリジン-4-イル)-5H-チエノ [3, 4-c]－1, 2, 4－トリアゾロ [4, 3-a] アゼピンが得られる。



実施例 128

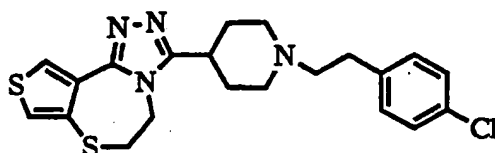
原料合成例 122 で得られた 8-メチルチオ-5, 6-ジヒドロ-4H-チエノ [2, 3-c] アゼピン及び 1-(2-(4-クロロフェニル)エチル)ピペリジン-4-カルボヒドラジドを用いて実施例 94 と同様に反応及び処理を行うことにより、6, 7-ジヒドロ-3-(1-(2-(4-クロロフェニル)エチル)ピペリジン-4-イル)-5H-チエノ [2, 3-c] アゼピンが得られる。

ル) ピペリジン-4-イル)-5H-チエノ[2,3-c]-1,2,4-トリアゾロ[4,3-a]アゼピンが得られる。



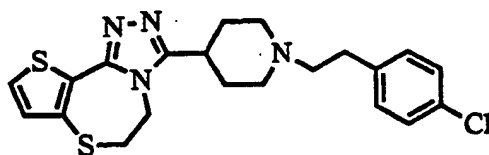
実施例 129

原料合成例 124 で得られた 5-メチルチオ-3,4-ジヒドロチエノ[3,4-f]-1,4-チアゼピン及び 1-(2-(4-クロロフェニル)エチル)ピペリジン-4-カルボヒドラジドを用いて実施例 94 と同様に反応及び処理を行うことにより、5,6-ジヒドロ-3-(1-(2-(4-クロロフェニル)エチル)ピペリジン-4-イル)チエノ[4,3-f]-1,2,4-トリアゾロ[4,3-d][1,4]チアゼピンが得られる。



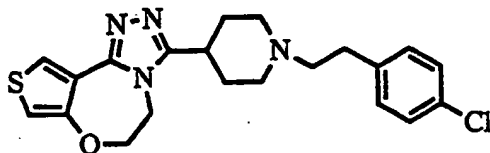
実施例 130

原料合成例 125 で得られた 5-メチルチオ-3,4-ジヒドロチエノ[2,3-f]-1,4-チアゼピン及び 1-(2-(4-クロロフェニル)エチル)ピペリジン-4-カルボヒドラジドを用いて実施例 94 と同様に反応及び処理を行うことにより、5,6-ジヒドロ-3-(1-(2-(4-クロロフェニル)エチル)ピペリジン-4-イル)チエノ[2,3-f]-1,2,4-トリアゾロ[4,3-d][1,4]チアゼピンが得られる。



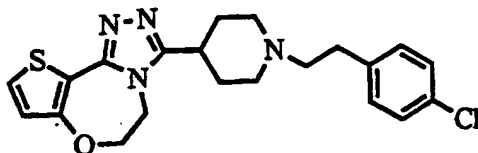
実施例 1 3 1

原料合成例 1 2 7 で得られた 5-メチルチオ-3, 4-ジヒドロチエノ [3, 4-f] -1, 4-オキサゼピン及び 1-(2-(4-クロロフェニル)エチル)ピペリジン-4-カルボヒドラジドを用いて実施例 9 4 と同様に反応及び処理を行うことにより、5, 6-ジヒドロ-3-(1-(2-(4-クロロフェニル)エチル)ピペリジン-4-イル)チエノ [4, 3-f] -1, 2, 4-トリアゾロ [4, 3-d] [1, 4] オキサゼピンが得られる。



実施例 1 3 2

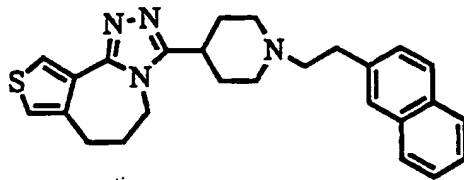
原料合成例 1 2 8 で得られた 5-メチルチオ-3, 4-ジヒドロチエノ (2, 3-f) -1, 4-オキサゼピン及び 1-(2-(4-クロロフェニル)エチル)ピペリジン-4-カルボヒドラジドを用いて実施例 9 4 と同様に反応及び処理を行うことにより、5, 6-ジヒドロ-3-(1-(2-(4-クロロフェニル)エチル)ピペリジン-4-イル)チエノ [2, 3-f] -1, 2, 4-トリアゾロ [4, 3-d] [1, 4] オキサゼピンが得られる。



実施例 1 3 3

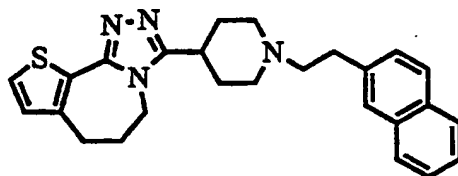
原料合成例 1 2 1 で得られた 4-メチルチオ-7, 8-ジヒドロ-6H-チエノ [3, 4-c] アゼピン及び 1-(2-(2-ナフチル)エチル)ピペリジン-4-カルボヒドラジドを用いて実施例 9 4 と同様に反応及び処理を行うことにより、6, 7-ジヒドロ-3-(1-(2-(2-ナフチル)エチル)ピペリジ

ン-4-イル)-5H-チエノ[4,3-c]-1,2,4-トリアゾロ[4,3-a]アゼピンが得られる。



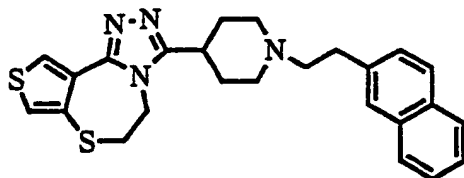
実施例 134

原料合成例 122 で得られた 8-メチルチオ-5,6-ジヒドロ-4H-チエノ[2,3-c]アゼピン及び 1-(2-(2-ナフチル)エチル)ピペリジン-4-カルボヒドラジドを用いて実施例 94 と同様に反応及び処理を行うことにより、6,7-ジヒドロ-3-(1-(2-(2-ナフチル)エチル)ピペリジン-4-イル)-5H-チエノ[2,3-c]-1,2,4-トリアゾロ[4,3-a]アゼピンが得られる。



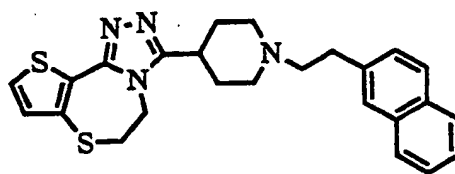
実施例 135

原料合成例 124 で得られた 5-メチルチオ-3,4-ジヒドロチエノ[3,4-f]-1,4-チアゼピン及び 1-(2-(2-ナフチル)エチル)ピペリジン-4-カルボヒドラジドを用いて実施例 94 と同様に反応及び処理を行うことにより、5,6-ジヒドロ-3-(1-(2-(2-ナフチル)エチル)ピペリジン-4-イル)チエノ[4,3-f]-1,2,4-トリアゾロ[4,3-d][1,4]チアゼピンが得られる。



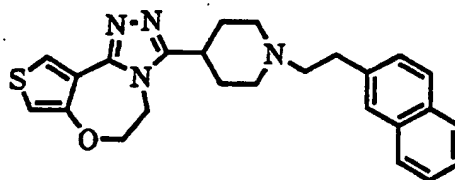
実施例 136

原料合成例 125 で得られた 5-メチルチオ-3,4-ジヒドロチエノ[2,3-f]-1,4-チアゼピン及び 1-(2-(2-ナフチル)エチル)ピペリジン-4-カルボヒドラジドを用いて実施例 94 と同様に反応及び処理を行うことにより、5,6-ジヒドロ-3-(1-(2-(2-ナフチル)エチル)ピペリジン-4-イル)チエノ[2,3-f]-1,2,4-トリアゾロ[4,3-d][1,4]チアゼピンが得られる。



実施例 137

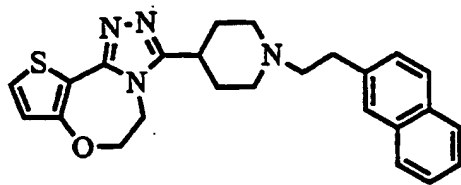
原料合成例 127 で得られた 5-メチルチオ-3,4-ジヒドロチエノ[3,4-f]-1,4-オキサゼピン及び 1-(2-(2-ナフチル)エチル)ピペリジン-4-カルボヒドラジドを用いて実施例 94 と同様に反応及び処理を行うことにより、5,6-ジヒドロ-3-(1-(2-(2-ナフチル)エチル)ピペリジン-4-イル)チエノ[4,3-f]-1,2,4-トリアゾロ[4,3-d][1,4]オキサゼピンが得られる。



実施例 138

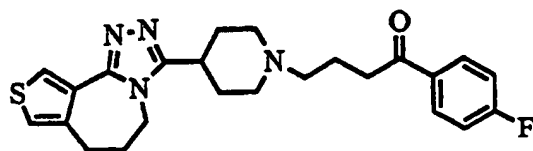
原料合成例 128 で得られた 5-メチルチオ-3,4-ジヒドロチエノ[2,3-f]-1,4-オキサゼピン及び 1-(2-(2-ナフチル)エチル)ピペリジン-4-カルボヒドラジドを用いて実施例 94 と同様に反応及び処理を行うことにより、5,6-ジヒドロ-3-(1-(2-(2-ナフチル)エチル)ピペリジン-4-イル)チエノ[2,3-f]-1,2,4-トリアゾロ[4,3-d][1,4]オキサゼピンが得られる。

ペリジンを4-イル) チエノ [2, 3-f] -1, 2, 4-トリアゾロ [4, 3-d] [1, 4] オキサゼピンが得られる。



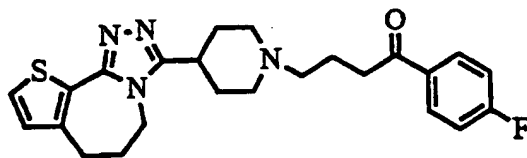
実施例 139

原料合成例 121 で得られた 4-メチルチオ-7, 8-ジヒドロ-6H-チエノ [3, 4-c] アゼピン及び 1-(4-(4-フルオロフェニル)-4-オキソブチル) ピペリジン-4-カルボヒドラジドを用いて実施例 94 と同様に反応及び処理を行うことにより、6, 7-ジヒドロ-3-(1-(4-(4-フルオロフェニル)-4-オキソブチル) ピペリジン-4-イル)-5H-チエノ [4, 3-c] -1, 2, 4-トリアゾロ [4, 3-a] アゼピンが得られる。



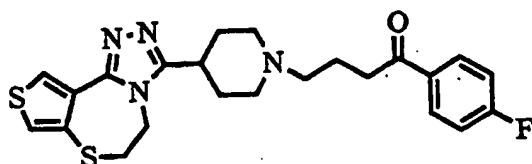
実施例 140

原料合成例 120 で得られた 8-メチルチオ-5, 6-ジヒドロ-4H-チエノ [2, 3-c] アゼピン及び 1-(4-(4-フルオロフェニル)-4-オキソブチル) ピペリジン-4-カルボヒドラジドを用いて実施例 94 と同様に反応及び処理を行うことにより、6, 7-ジヒドロ-3-(1-(4-(4-フルオロフェニル)-4-オキソブチル) ピペリジン-4-イル)-5H-チエノ [2, 3-c] -1, 2, 4-トリアゾロ [4, 3-a] アゼピンが得られる。



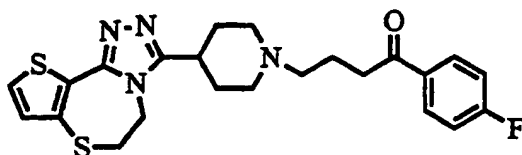
実施例 1 4 1

原料合成例 1 2 4 で得られた 5-メチルチオ-3, 4-ジヒドロチエノ [3, 4-f] -1, 4-チアゼピン及び 1-(4-(4-フルオロフェニル)-4-オキソブチル) ピペリジン-4-カルボヒドラジドを用いて実施例 9 4 と同様に反応及び処理を行うことにより、5, 6-ジヒドロ-3-(1-(4-(4-フルオロフェニル)-4-オキソブチル) ピペリジン-4-イル) チエノ [4, 3-f] -1, 2, 4-トリアゾロ [4, 3-d] [1, 4] チアゼピンが得られる。



実施例 1 4 2

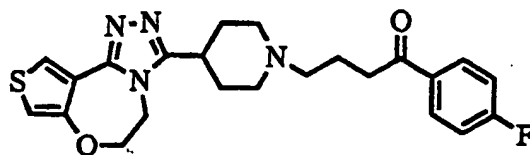
原料合成例 1 2 5 で得られた 5-メチルチオ-3, 4-ジヒドロチエノ [2, 3-f] -1, 4-チアゼピン及び 1-(4-(4-フルオロフェニル)-4-オキソブチル) ピペリジン-4-カルボヒドラジドを用いて実施例 9 4 と同様に反応及び処理を行うことにより、5, 6-ジヒドロ-3-(1-(4-(4-フルオロフェニル)-4-オキソブチル) ピペリジン-4-イル) チエノ [2, 3-f] -1, 2, 4-トリアゾロ [4, 3-d] [1, 4] チアゼピンが得られる。



実施例 1 4 3

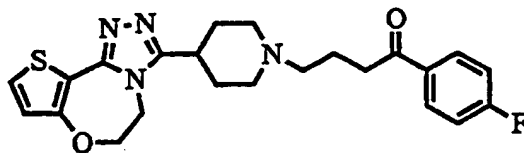
原料合成例 1 2 7 で得られた 5-メチルチオ-3, 4-ジヒドロチエノ [3, 4-f] -1, 4-オキサゼピン及び 1-(4-(4-フルオロフェニル)-4-オキソブチル) ピペリジン-4-カルボヒドラジドを用いて実施例 9 4 と同様に反応及び処理を行うことにより、5, 6-ジヒドロ-3-(1-(4-(4-フルオロフェニル)-4-オキソブチル) ピペリジン-4-イル) チエノ [3, 4-f] -1, 2, 4-トリアゾロ [4, 3-d] [1, 4] チアゼピンが得られる。

フルオロフェニル) - 4 - オキソブチル) ピペリジン - 4 - イル) チエノ [4, 3 - f] - 1, 2, 4 - トリアゾロ [4, 3 - d] [1, 4] オキサゼピンを得られる。



実施例 1 4 4

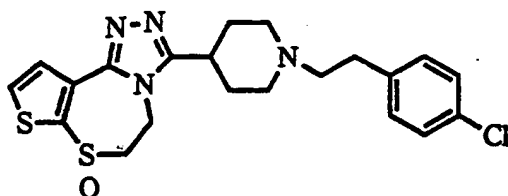
原料合成例 1 2 8 で得られた 5 - メチルチオ - 3, 4 - ジヒドロチエノ [2, 3 - f] - 1, 4 - オキサゼピン及び 1 - (4 - (4 - フルオロフェニル) - 4 - オキソブチル) ピペリジン - 4 - カルボヒドラジドを用いて実施例 9 4 と同様に反応及び処理を行うことにより、5, 6 - ジヒドロ - 3 - (1 - (4 - (4 - フルオロフェニル) - 4 - オキソブチル) ピペリジン - 4 - イル) チエノ [2, 3 - f] - 1, 2, 4 - トリアゾロ [4, 3 - d] [1, 4] オキサゼピンを得られる。



実施例 1 4 5

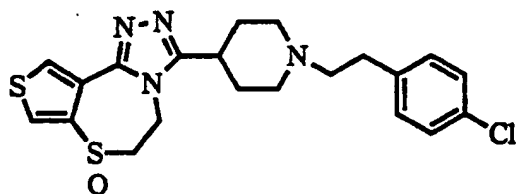
実施例 1 1 4 で得られた 5, 6 - ジヒドロ - 3 - (1 - (2 - (4 - クロロフェニル) エチル) ピペリジン - 4 - イル) チエノ [3, 2 - f] - 1, 2, 4 - トリアゾロ [4, 3 - d] [1, 4] チアゼピンの酢酸溶液に攪拌しながら、30%過酸化水素水を加え、室温で6時間攪拌する。反応終了後、反応液を中和し、クロロホルムで抽出後、水洗し、硫酸マグネシウムにて乾燥する。減圧濃縮後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトに付すことにより、5, 6 - ジヒドロ

－3－（1－（2－（4－クロロフェニル）エチル）ピペリジン－4－イル）チエノ〔3，2－f〕－1，2，4－トリアゾロ〔4，3－d〕〔1，4〕チアゼピン 7－オキシドを得た。



実施例 1 4 6

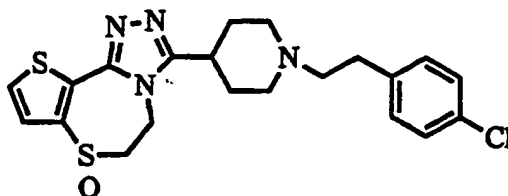
実施例 1 4 5 の 5，6－ジヒドロ－3－（1－（2－（4－クロロフェニル）エチル）ピペリジン－4－イル）チエノ〔3，2－f〕－1，2，4－トリアゾロ〔4，3－d〕〔1，4〕チアゼピンの代わりに実施例 1 2 9 で得られた 5，6－ジヒドロ－3－（1－（2－（4－クロロフェニル）エチル）ピペリジン－4－イル）チエノ〔4，3－c〕－1，2，4－トリアゾロ〔4，3－a〕〔1，4〕チアゼピンを用いて同様に反応及び処理を行うことにより、5，6－ジヒドロ－3－（1－（2－（4－クロロフェニル）エチル）ピペリジン－4－イル）チエノ〔4，3－c〕－1，2，4－トリアゾロ〔4，3－a〕〔1，4〕チアゼピン 7－オキシドが得られる。



実施例 1 4 7

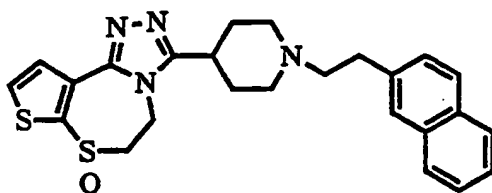
実施例 1 4 5 の 5，6－ジヒドロ－3－（1－（2－（4－クロロフェニル）エチル）ピペリジン－4－イル）チエノ〔3，2－f〕－1，2，4－トリアゾロ〔4，3－d〕〔1，4〕チアゼピンの代わりに実施例 1 3 0 で得られた 5，6－ジヒドロ－3－（1－（2－（4－クロロフェニル）エチル）ピペリジン－4－イル）チエノ〔2，3－f〕－1，2，4－トリアゾロ〔4，3－d〕〔1，

4] チアゼピンを用いて同様に反応及び処理を行うことにより、5, 6-ジヒドロ-3-(1-(2-(4-クロロフェニル)エチル)ピペリジン-4-イル)チエノ[2, 3-f]-1, 2, 4-トリアゾロ[4, 3-d][1, 4]チアゼピン 7-オキシドが得られる。



実施例 148

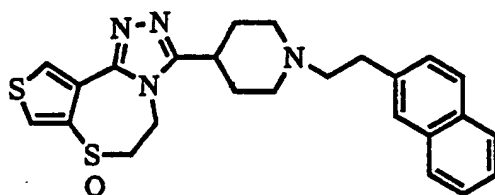
実施例 145 の 5, 6-ジヒドロ-3-(1-(2-(4-クロロフェニル)エチル)ピペリジン-4-イル)チエノ[3, 2-f]-1, 2, 4-トリアゾロ[4, 3-d][1, 4]チアゼピンの代わりに実施例 112 で得られた 5, 6-ジヒドロ-3-(1-(2-(2-ナフチル)エチル)ピペリジン-4-イル)チエノ[3, 2-f]-1, 2, 4-トリアゾロ[4, 3-d][1, 4]チアゼピンを用いて同様に反応及び処理を行うことにより、5, 6-ジヒドロ-3-(1-(2-(2-ナフチル)エチル)ピペリジン-4-イル)チエノ[3, 2-f]-1, 2, 4-トリアゾロ[4, 3-d][1, 4]チアゼピン 7-オキシドが得られる。



実施例 149

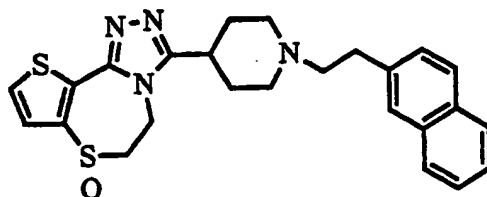
実施例 145 の 5, 6-ジヒドロ-3-(1-(2-(4-クロロフェニル)エチル)ピペリジン-4-イル)チエノ[3, 2-f]-1, 2, 4-トリアゾロ[4, 3-d][1, 4]チアゼピンの代わりに実施例 135 で得られた 5,

6-ジヒドロ-3-(1-(2-(2-ナフチル)エチル)ピペリジン-4-イル)チエノ[4,3-f]-1,2,4-トリアゾロ[4,3-d][1,4]チアゼピンを用いて同様に反応及び処理を行うことにより、5,6-ジヒドロ-3-(1-(2-(2-ナフチル)エチル)ピペリジン-4-イル)チエノ[4,3-f]-1,2,4-トリアゾロ[4,3-d][1,4]チアゼピン 7-オキシドが得られる。



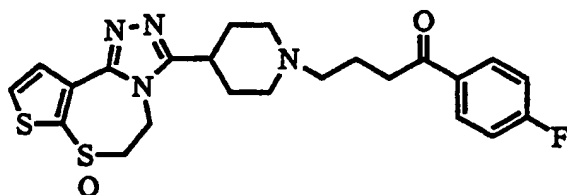
実施例 150

実施例 145 の 5,6-ジヒドロ-3-(1-(2-(4-クロロフェニル)エチル)ピペリジン-4-イル)チエノ[3,2-f]-1,2,4-トリアゾロ[4,3-d][1,4]チアゼピンの代わりに実施例 136 で得られた 5,6-ジヒドロ-3-(1-(2-(2-ナフチル)エチル)ピペリジン-4-イル)チエノ[2,3-f]-1,2,4-トリアゾロ[4,3-d][1,4]チアゼピンを用いて同様に反応及び処理を行うことにより、5,6-ジヒドロ-3-(1-(2-(2-ナフチル)エチル)ピペリジン-4-イル)チエノ[2,3-f]-1,2,4-トリアゾロ[4,3-d][1,4]チアゼピン 7-オキシドが得られる。



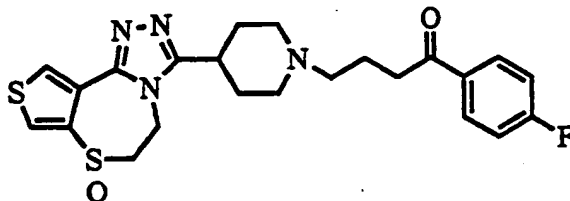
実施例 151

実施例 145 の 5, 6-ジヒドロ-3-(1-(2-(4-クロロフェニル)エチル)ピペリジン-4-イル)チエノ[3, 2-f]-1, 2, 4-トリアゾロ[4, 3-d][1, 4]チアゼピンの代わりに実施例 124 で得られた 5, 6-ジヒドロ-3-(1-(4-(4-フルオロフェニル)-4-オキソブチル)ピペリジン-4-イル)チエノ[3, 2-f]-1, 2, 4-トリアゾロ[4, 3-d][1, 4]チアゼピンを用いて同様に反応及び処理を行うことにより、5, 6-ジヒドロ-3-(1-(4-(4-フルオロフェニル)-4-オキソブチル)ピペリジン-4-イル)チエノ[3, 2-f]-1, 2, 4-トリアゾロ[4, 3-d][1, 4]チアゼピン 7-オキシドが得られる。



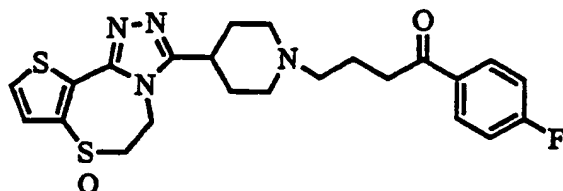
実施例 152

実施例 145 の 5, 6-ジヒドロ-3-(1-(2-(4-クロロフェニル)エチル)ピペリジン-4-イル)チエノ[3, 2-f]-1, 2, 4-トリアゾロ[4, 3-d][1, 4]チアゼピンの代わりに実施例 141 で得られた 5, 6-ジヒドロ-3-(1-(4-(4-フルオロフェニル)-4-オキソブチル)ピペリジン-4-イル)チエノ[4, 3-f]-1, 2, 4-トリアゾロ[4, 3-d][1, 4]チアゼピンを用いて同様に反応及び処理を行うことにより、5, 6-ジヒドロ-3-(1-(4-(4-フルオロフェニル)-4-オキソブチル)ピペリジン-4-イル)チエノ[4, 3-f]-1, 2, 4-トリアゾロ[4, 3-d][1, 4]チアゼピン 7-オキシドが得られる。



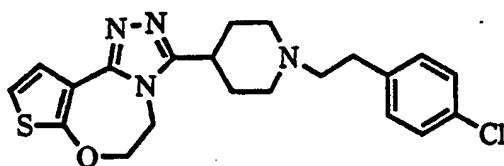
実施例 1 5 3

実施例 1 4 5 の 5, 6-ジヒドロ-3-(1-(2-(4-クロロフェニル)エチル)ピペリジン-4-イル)チエノ[3, 2-f]-1, 2, 4-トリアゾロ[4, 3-d][1, 4]チアゼピンの代わりに実施例 1 4 2 で得られた 5, 6-ジヒドロ-3-(1-(4-(4-フルオロフェニル)-4-オキソブチル)ピペリジン-4-イル)チエノ[2, 3-f]-1, 2, 4-トリアゾロ[4, 3-d][1, 4]チアゼピンを用いて同様に反応及び処理を行うことにより、5, 6-ジヒドロ-3-(1-(4-(4-フルオロフェニル)-4-オキソブチル)ピペリジン-4-イル)チエノ[2, 3-f]-1, 2, 4-トリアゾロ[4, 3-d][1, 4]チアゼピン 7-オキシドが得られる。



実施例 1 5 4

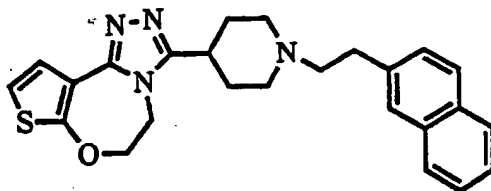
原料合成例 1 2 6 で得られた 5-メチルチオ-2, 3-ジヒドロチエノ[3, 2-f]-1, 4-オキサゼピン及び 1-(2-(4-クロロフェニル)エチル)ピペリジン-4-カルボヒドラジドを用いて実施例 9 4 と同様に反応及び処理を行うことにより、5, 6-ジヒドロ-3-(1-(2-(4-クロロフェニル)エチル)ピペリジン-4-イル)チエノ[3, 2-f]-1, 2, 4-トリアゾロ[4, 3-d][1, 4]オキサゼピンが得られる。



実施例 1 5 5

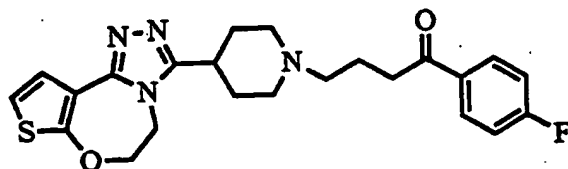
原料合成例 1 2 6 で得られた 5-メチルチオ-2, 3-ジヒドロチエノ[3,

2-f]-1, 4-オキサゼピン及び1-(2-(2-ナフチル)エチル)ピペリジン-4-カルボヒドラジドを用いて実施例94と同様に反応及び処理を行うことにより、3-(1-(2-(2-ナフチル)エチル)ピペリジン-4-イル)-5, 6-ジヒドロチエノ[3, 2-f]-1, 2, 4-トリアゾロ[4, 3-d][1, 4]オキサゼピンが得られる。



実施例156

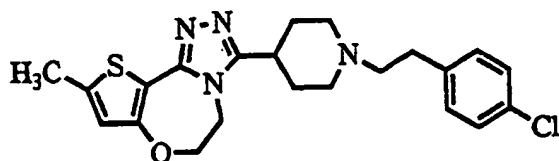
原料合成例126で得られた5-メチルチオ-2, 3-ジヒドロチエノ[3, 2-f]-1, 4-オキサゼピン及び1-(4-(4-フルオロフェニル)-4-オキソブチル)ピペリジン-4-カルボヒドラジドを用いて実施例94と同様に反応及び処理を行うことにより、5, 6-ジヒドロ-3-(1-(4-(4-フルオロフェニル)-4-オキソブチル)ピペリジン-4-イル)チエノ[3, 2-f]-1, 2, 4-トリアゾロ[4, 3-d][1, 4]オキサゼピンが得られる。



実施例157

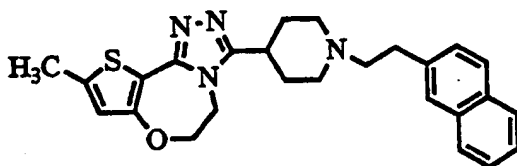
原料合成例129で得られた7-メチル-5-メチルチオ-3, 4-ジヒドロチエノ[2, 3-f]-1, 4-オキサゼピン及び1-(2-(4-クロロフェニル)エチル)ピペリジン-4-カルボヒドラジドを用いて実施例94と同様に反応及び処理を行うことにより、9-メチル-5, 6-ジヒドロ-3-(1-(2-(4-クロロフェニル)エチル)ピペリジン-4-イル)チエノ[2, 3-

f] - 1, 2, 4-トリアゾロ [4, 3-d] [1, 4] オキサゼピンが得られる。



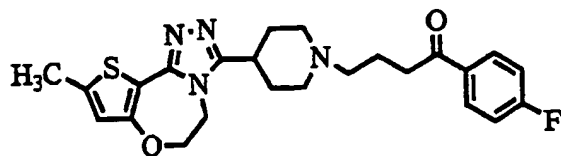
実施例 158

原料合成例 129 で得られた 7-メチル-5-メチルチオ-3,4-ジヒドロチエノ [2, 3-f] -1, 4-オキサゼピン及び 1-(2-(2-ナフチル)エチル) ピペリジン-4-カルボヒドラジドを用いて実施例 94 と同様に反応及び処理を行うことにより、9-メチル-5,6-ジヒドロ-3-(1-(2-(2-ナフチル)エチル) ピペリジン-4-イル) チエノ [2, 3-f] -1, 2, 4-トリアゾロ [4, 3-d] [1, 4] オキサゼピンが得られる。



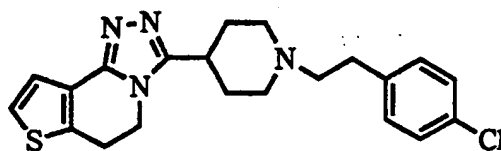
実施例 159

原料合成例 129 で得られた 7-メチル-5-メチルチオ-3,4-ジヒドロチエノ [2, 3-f] -1, 4-オキサゼピン及び 1-(4-(4-フルオロフェニル)-4-オキソブチル) ピペリジン-4-カルボヒドラジドを用いて実施例 94 と同様に反応及び処理を行うことにより、9-メチル-5,6-ジヒドロ-3-(1-(4-(4-フルオロフェニル)-4-オキソブチル) ピペリジン-4-イル) チエノ [2, 3-f] -1, 2, 4-トリアゾロ [4, 3-d] [1, 4] オキサゼピンが得られる。



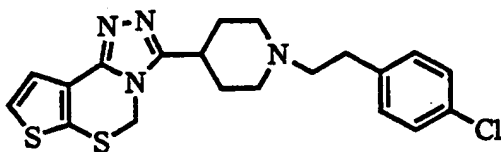
実施例 160

原料合成例 130 で得られた 4-メチルチオ-6, 7-ジヒドロチエノ [3, 2-c] ピリジン及び 1-(2-(4-クロロフェニル)エチル)ピペリジン-4-カルボヒドラジドを用いて実施例 94 と同様に反応及び処理を行うことにより、5, 6-ジヒドロ-3-(1-(2-(4-クロロフェニル)エチル)ピペリジン-4-イル)チエノ [3, 2-c]-1, 2, 4-トリアゾロ [4, 3-a] ピリジンが得られる。



実施例 161

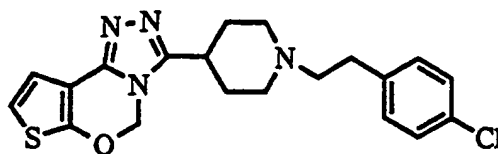
原料合成例 131 で得られた 4-メチルチオ-2H-チエノ [3, 2-e]-1, 3-チアジン及び 1-(2-(4-クロロフェニル)エチル)ピペリジン-4-カルボヒドラジドを用いて実施例 94 と同様に反応及び処理を行うことにより、5H-3-(1-(2-(4-クロロフェニル)エチル)ピペリジン-4-イル)チエノ [3, 2-e]-1, 2, 4-トリアゾロ [4, 3-c] [1, 3] チアジンが得られる。



実施例 162

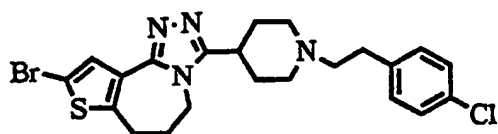
原料合成例 132 で得られた 4-メチルチオ-2H-チエノ [3, 2-e]-1, 3-オキサジン及び 1-(2-(4-クロロフェニル)エチル)ピペリジン-4-カルボヒドラジドを用いて実施例 94 と同様に反応及び処理を行うことにより、5H-3-(1-(2-(4-クロロフェニル)エチル)ピペリジン-4-

－イル) チエノ [3, 2-e] -1, 2, 4-トリアゾロ [4, 3-c] [1, 3] オキサジンが得られる。



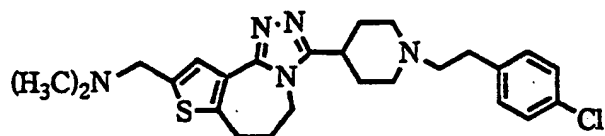
実施例 163

原料合成例 133 で得られた 2-ブromo-4-メチルチオ-7, 8-ジヒドロ-6H-チエノ [3, 2-c] アゼピン及び 1-(2-(4-クロロフェニル)エチル) ピペリジン-4-カルボヒドラジドを用いて実施例 94 と同様に反応及び処理を行うことにより、9-ブromo-6, 7-ジヒドロ-3-(1-(2-(4-クロロフェニル)エチル) ピペリジン-4-イル)-5H-チエノ [3, 2-c] -1, 2, 4-トリアゾロ [4, 3-a] アゼピンが得られる。



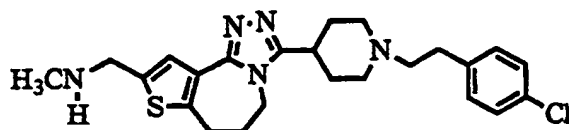
実施例 164

原料合成例 134 で得られた 2-ジメチルアミノメチル-4-メチルチオ-7, 8-ジヒドロ-6H-チエノ [3, 2-c] アゼピン及び 1-(2-(4-クロロフェニル)エチル) ピペリジン-4-カルボヒドラジドを用いて実施例 94 と同様に反応及び処理を行うことにより、9-ジメチルアミノメチル-6, 7-ジヒドロ-3-(1-(2-(4-クロロフェニル)エチル) ピペリジン-4-イル)-5H-チエノ [3, 2-c] -1, 2, 4-トリアゾロ [4, 3-a] アゼピンが得られる。



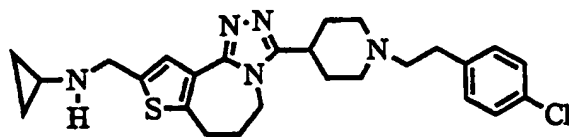
実施例 165

原料合成例 135 で得られた 2-メチルアミノメチル-4-メチルチオ-7,8-ジヒドロ-6H-チエノ[3,2-c]アゼピン及び 1-(2-(4-クロロフェニル)エチル)ピペリジン-4-カルボヒドラジドを用いて実施例 94 と同様に反応及び処理を行うことにより、9-メチルアミノメチル-6,7-ジヒドロ-3-(1-(2-(4-クロロフェニル)エチル)ピペリジン-4-イル)-5H-チエノ[3,2-c]-1,2,4-トリアゾロ[4,3-a]アゼピンが得られる。



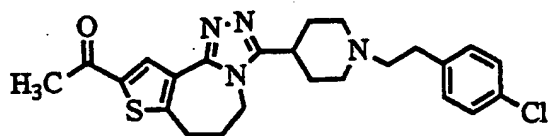
実施例 166

原料合成例 136 で得られた 2-シクロプロピルアミノメチル-4-メチルチオ-7,8-ジヒドロ-6H-チエノ[3,2-c]アゼピン及び 1-(2-(4-クロロフェニル)エチル)ピペリジン-4-カルボヒドラジドを用いて実施例 94 と同様に反応及び処理を行うことにより、9-シクロプロピルアミノメチル-6,7-ジヒドロ-3-(1-(2-(4-クロロフェニル)エチル)ピペリジン-4-イル)-5H-チエノ[3,2-c]-1,2,4-トリアゾロ[4,3-a]アゼピンが得られる。



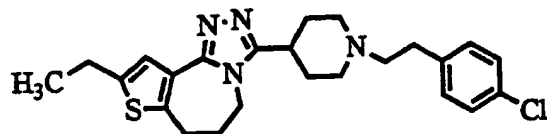
実施例 167

原料合成例 137 で得られた 2-アセチル-4-メチルチオ-7, 8-ジヒドロ-6H-チエノ [3, 2-c] アゼピン及び 1-(2-(4-クロロフェニル)エチル)ピペリジン-4-カルボヒドラジドを用いて実施例 94 と同様に反応及び処理を行うことにより、9-アセチル-6, 7-ジヒドロ-3-(1-(2-(4-クロロフェニル)エチル)ピペリジン-4-イル)-5H-チエノ [3, 2-c]-1, 2, 4-トリアゾロ [4, 3-a] アゼピンが得られる。



実施例 168

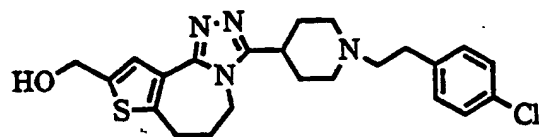
原料合成例 138 で得られた 2-エチル-4-メチルチオ-7, 8-ジヒドロ-6H-チエノ [3, 2-c] アゼピン及び 1-(2-(4-クロロフェニル)エチル)ピペリジン-4-カルボヒドラジドを用いて実施例 94 と同様に反応及び処理を行うことにより、9-エチル-6, 7-ジヒドロ-3-(1-(2-(4-クロロフェニル)エチル)ピペリジン-4-イル)-5H-チエノ [3, 2-c]-1, 2, 4-トリアゾロ [4, 3-a] アゼピンが得られる。



実施例 169

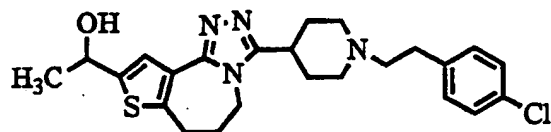
原料合成例 139 で得られた 2-ヒドロキシメチル-4-メチルチオ-7, 8-ジヒドロ-6H-チエノ [3, 2-c] アゼピン及び 1-(2-(4-クロロフェニル)エチル)ピペリジン-4-カルボヒドラジドを用いて実施例 94 と同様に反応及び処理を行うことにより、9-ヒドロキシメチル-6, 7-ジヒドロ-3-(1-(2-(4-クロロフェニル)エチル)ピペリジン-4-イル)-5H-チエノ [3, 2-c]-1, 2, 4-トリアゾロ [4, 3-a] アゼピンが得られる。

－3－（1－（2－（4－クロロフェニル）エチル）ピペリジン－4－イル）－5H－チエノ〔3，2－c〕－1，2，4－トリアゾロ〔4，3－a〕アゼピンが得られる。



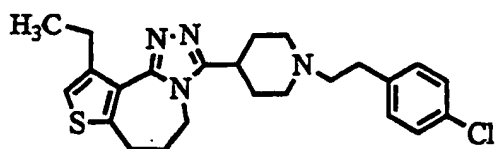
実施例 170

原料合成例 140 で得られた 2－（1－ヒドロキシエチル）－4－メチルチオ－7，8－ジヒドロ－6H－チエノ〔3，2－c〕アゼピン及び 1－（2－（4－クロロフェニル）エチル）ピペリジン－4－カルボヒドラジドを用いて実施例 94 と同様に反応及び処理を行うことにより、9－（1－ヒドロキシエチル）－6，7－ジヒドロ－3－（1－（2－（4－クロロフェニル）エチル）ピペリジン－4－イル）－5H－チエノ〔3，2－c〕－1，2，4－トリアゾロ〔4，3－a〕アゼピンが得られる。



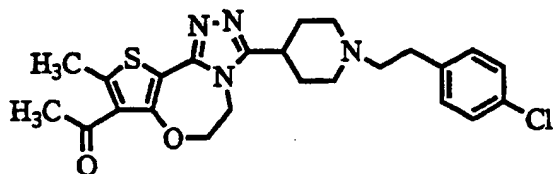
実施例 171

原料合成例 141 で得られた 3－エチル－4－メチルチオ－7，8－ジヒドロ－6H－チエノ〔3，2－c〕アゼピン及び 1－（2－（4－クロロフェニル）エチル）ピペリジン－4－カルボヒドラジドを用いて実施例 94 と同様に反応及び処理を行うことにより、10－エチル－6，7－ジヒドロ－3－（1－（2－（4－クロロフェニル）エチル）ピペリジン－4－イル）－5H－チエノ〔3，2－c〕－1，2，4－トリアゾロ〔4，3－a〕アゼピンが得られる。



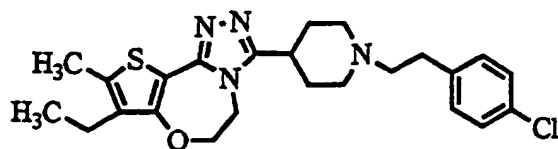
実施例 172

原料合成例 143 で得られた 8-アセチル-7-メチル-5-メチルチオ-3,4-ジヒドロチエノ[2,3-f]-1,4-オキサゼピン及び 1-(2-(4-クロロフェニル)エチル)ピペリジン-4-カルボヒドラジドを用いて実施例 94 と同様に反応及び処理を行うことにより、8-アセチル-9-メチル-5,6-ジヒドロ-3-(1-(2-(4-クロロフェニル)エチル)ピペリジン-4-イル)チエノ[2,3-f]-1,2,4-トリアゾロ[4,3-d][1,4]オキサゼピンが得られる。



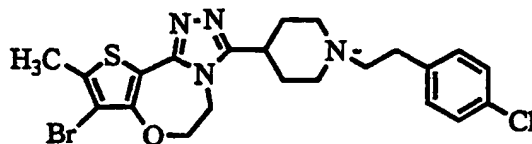
実施例 173

原料合成例 144 で得られた 8-エチル-7-メチル-5-メチルチオ-3,4-ジヒドロチエノ[2,3-f]-1,4-オキサゼピン及び 1-(2-(4-クロロフェニル)エチル)ピペリジン-4-カルボヒドラジドを用いて実施例 94 と同様に反応及び処理を行うことにより、8-エチル-9-メチル-5,6-ジヒドロ-3-(1-(2-(4-クロロフェニル)エチル)ピペリジン-4-イル)チエノ[2,3-f]-1,2,4-トリアゾロ[4,3-d][1,4]オキサゼピンが得られる。



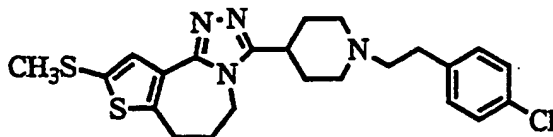
実施例 174

原料合成例 145 で得られた 8-ブロモ-7-メチル-5-メチルチオ-3,4-ジヒドロチエノ[2,3-f]-1,4-オキサゼピン及び 1-(2-(4-クロロフェニル)エチル)ピペリジン-4-カルボヒドラジドを用いて実施例 94 と同様に反応及び処理を行うことにより、8-ブロモ-9-メチル-5,6-ジヒドロ-3-(1-(2-(4-クロロフェニル)エチル)ピペリジン-4-イル)チエノ[2,3-f]-1,2,4-トリアゾロ[4,3-d][1,4]オキサゼピンが得られる。



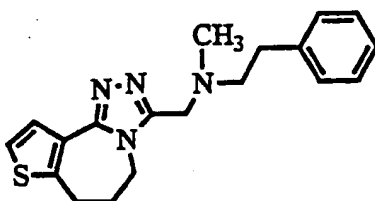
実施例 175

原料合成例 142 で得られた 2,4-ジメチルチオ-7,8-ジヒドロ-6H-チエノ[3,2-c]アゼピン及び 1-(2-(4-クロロフェニル)エチル)ピペリジン-4-カルボヒドラジドを用いて実施例 94 と同様に反応及び処理を行うことにより、9-メチルチオ-6,7-ジヒドロ-3-(1-(2-(4-クロロフェニル)エチル)ピペリジン-4-イル)-5H-チエノ[3,2-c]-1,2,4-トリアゾロ[4,3-a]アゼピンが得られる。



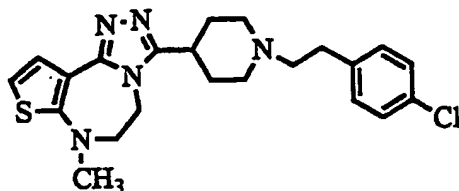
実施例 176

原料合成例 120 で得られた 4-メチルチオ-7, 8-ジヒドロ-6H-チエノ[3, 2-c]アゼピン及び 2-(N-メチル-N-(2-フェニルエチル)アミノ)アセトヒドラジドを用いて実施例 94 と同様に反応及び処理を行うことにより、6, 7-ジヒドロ-3-(N-メチル-N-(2-フェニルエチル)アミノメチル)-5H-チエノ[3, 2-c]-1, 2, 4-トリアゾロ[4, 3-a]アゼピンが得られる。



実施例 177

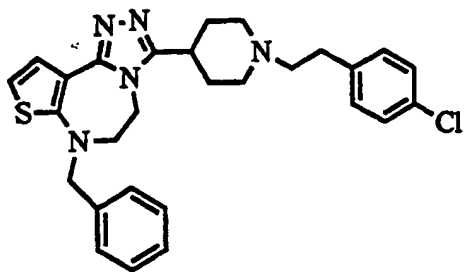
原料合成例 146 で得られた 1-メチル-5-メチルチオ-2, 3-ジヒドロ-1H-チエノ[2, 3-e]-1, 4-ジアゼピンおよび 1-(2-(4-クロロフェニル)エチル)ピペリジン-4-カルボヒドラジドを用いて実施例 94 と同様の反応および処理を行うことにより、3-(2-(4-クロロフェニル)エチル)ピペリジン-4-イル)-7-メチル-6, 7-ジヒドロ-5H-チエノ[3, 2-f]-1, 2, 4-トリアゾロ[4, 3-d][1, 4]ジアゼピンが得られる。



実施例 178

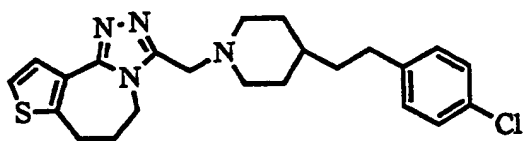
原料合成例 147 で得られた 1-ベンジル-5-メチルチオ-2, 3-ジヒドロ-1H-チエノ[2, 3-e]-1, 4-ジアゼピンおよび 1-(2-(4-

クロロフェニル) エチル) ピペリジン-4-カルボヒドラジドを用いて実施例 9 2 と同様の反応および処理を行うことにより、7-ベンジル-3-(1-(2-(4-クロロフェニル) エチル) ピペリジン-4-イル) -6, 7-ジヒドロ-5H-チエノ [3, 2-f] -1, 2, 4-トリアゾロ [4, 3-d] [1, 4] ジアゼピンが得られる。



実施例 179

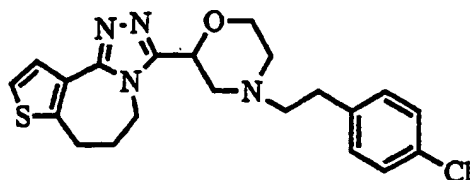
原料合成例 120 で得られた 4-メチルチオ-7, 8-ジヒドロ-6H-チエノ [3, 2-c] アゼピンおよび 2-(4-(2-(4-クロロフェニル) エチル) ピペリジン-1-イル) アセトヒドラジドを用いて実施例 9 2 と同様の反応および処理を行うことにより、3-(4-(2-(4-クロロフェニル) エチル) ピペリジン-1-イルメチル) -6, 7-ジヒドロ-5H-チエノ [3, 2-c] -1, 2, 4-トリアゾロ [4, 3-a] アゼピンが得られる。



実施例 180

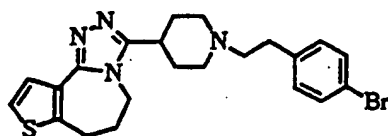
原料合成例 120 で得られた 4-メチルチオ-7, 8-ジヒドロ-6H-チエノ [3, 2-c] アゼピンおよび 4-(2-(4-クロロフェニル) エチル) モルホリン-2-カルボヒドラジドを用いて実施例 9 2 と同様の反応および処理を行うことにより、3-(4-(2-(4-クロロフェニル) エチル) モルホリン-2-イル) -6, 7-ジヒドロ-5H-チエノ [3, 2-c] -1, 2, 4-

トリアゾロ [4, 3-a] アゼピンが得られる。



実施例 181

6, 7-ジヒドロ-3-(4-ピペリジル)-5H-チエノ [3, 2-c]-1, 2, 4-トリアゾロ [4, 3-a] アゼピン・2 塩酸塩 0. 62 g のジメチルホルムアミド 5 ml とトルエン 5 ml の混合溶液へ氷冷下、攪拌しながら、2-(4-ブロモフェニル) エチル p-トルエンスルホネート 0. 71 g、炭酸カリウム 1. 1 g を加え、70℃にて2時間攪拌する。反応終了後、反応液を氷水中に注ぎ、酢酸エチルにて抽出後、水洗し、硫酸マグネシウムにて乾燥する。減圧濃縮後、得られた結晶をイソプロピルアルコールより再結晶を行うことにより、無色粉末結晶の 6, 7-ジヒドロ-3-(1-(2-(4-ブロモフェニル) エチル) ピペリジン-4-イル)-5H-チエノ [3, 2-c]-1, 2, 4-トリアゾロ [4, 3-a] アゼピン 0. 42 g を得た。

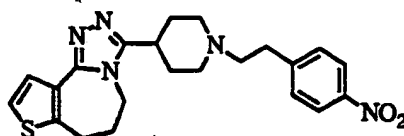


融点 197℃

実施例 182

6, 7-ジヒドロ-3-(4-ピペリジル)-5H-チエノ [3, 2-c]-1, 2, 4-トリアゾロ [4, 3-a] アゼピン・2 塩酸塩 1. 24 g のジメチルホルムアミド 10 ml とトルエン 10 ml の混合溶液へ氷冷下、攪拌しながら、2-(4-ニトロフェニル) エチル p-トルエンスルホネート 0. 92 g、炭酸カリウム 2. 2 g を加え、70℃にて2時間攪拌する。反応終了後、反応液を

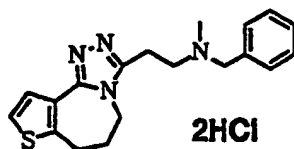
氷水中に注ぎ、酢酸エチルにて抽出後、水洗し、硫酸マグネシウムにて乾燥する。減圧濃縮後、得られた結晶をエタノールより再結晶を行うことにより、無色粉末結晶の6, 7-ジヒドロ-3-(1-(2-(4-ニトロフェニル)エチル)ピペリジン-4-イル)-5H-チエノ[3, 2-c]-1, 2, 4-トリアゾロ[4, 3-a]アゼピン0.62gを得た。



融点225℃

実施例183

4-メチルチオ-7, 8-ジヒドロ-6H-チエノ[3, 2-c]アゼピン0.59gのブタノール20ml溶液に攪拌しながら、2-(N-ベンジル-N-メチルアミノ)エチルカルボヒドラジド0.62gを加え、5時間加熱還流する。放冷後ブタノールを減圧留去し、得られた残渣をエタノールに溶解し、塩化水素のイソプロピルアルコール溶液を加え、塩酸塩を形成後、濾取し、エタノールにて再結晶することにより、無色粉末結晶の6, 7-ジヒドロ-3-(2-(N-ベンジル-N-メチルアミノ)エチル)-5H-チエノ[3, 2-c]-1, 2, 4-トリアゾロ[4, 3-a]アゼピン・2塩酸塩0.45gを得た。

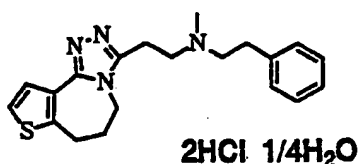


融点197~198℃

実施例184

4-メチルチオ-7, 8-ジヒドロ-6H-チエノ[3, 2-c]アゼピン0.59gのブタノール20ml溶液に攪拌しながら、2-(N-メチル-N-(2

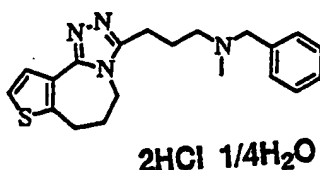
ーフェニルエチル) アミノ) エチルカルボヒドラジド 0.66 g を加え、5 時間加熱還流する。放冷後ブタノールを減圧留去し、得られた残渣をエタノールに溶解し、塩化水素のイソプロピルアルコール溶液を加え、塩酸塩を形成後、濾取し、エタノールにて再結晶することにより、無色粉末結晶の 6, 7-ジヒドロ-3-(2-(N-メチル-N-(2-フェニルエチル) アミノ) エチル)-5H-チエノ[3, 2-c]-1, 2, 4-トリアゾロ[4, 3-a]アゼピン・2塩酸塩 1/4水和物 0.45 g を得た。



融点 209 ~ 210 °C

実施例 185

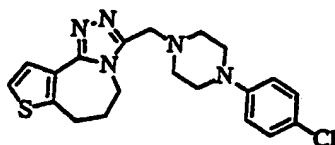
4-メチルチオ-7, 8-ジヒドロ-6H-チエノ[3, 2-c]アゼピン 0.59 g のブタノール 20 ml 溶液に攪拌しながら、3-(N-ベンジル-N-メチルアミノ)プロピルカルボヒドラジド 0.66 g を加え、5 時間加熱還流する。放冷後ブタノールを減圧留去し、得られた残渣をエタノールに溶解し、塩化水素のイソプロピルアルコール溶液を加え、塩酸塩を形成後、濾取し、エタノールにて再結晶することにより、無色粉末結晶の 6, 7-ジヒドロ-3-(3-(N-ベンジル-N-メチルアミノ)プロピル)-5H-チエノ[3, 2-c]-1, 2, 4-トリアゾロ[4, 3-a]アゼピン・2塩酸塩 1/4水和物 0.36 g を得た。



融点 198～201℃

実施例 186

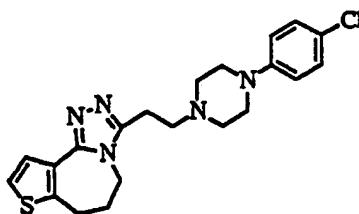
4-メチルチオ-7, 8-ジヒドロ-6H-チエノ[3, 2-c]アゼピン0.59gのブタノール20ml溶液に攪拌しながら、4-(4-クロロフェニル)ピペラジーン-1-イルアセトヒドラジド0.81gを加え、5時間加熱還流する。放冷後、ブタノールを減圧留去し、得られた結晶をエタノールにて再結晶することにより、無色粉末結晶の6, 7-ジヒドロ-3-(4-(4-クロロフェニル)ピペラジーン-1-イルメチル)-5H-チエノ[3, 2-c]-1, 2, 4-トリアゾロ[4, 3-a]アゼピン0.5gを得た。



融点 226～227℃

実施例 187

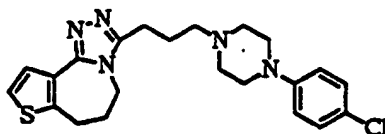
4-メチルチオ-7, 8-ジヒドロ-6H-チエノ[3, 2-c]アゼピン0.59gのブタノール20ml溶液に攪拌しながら、2-(4-(4-クロロフェニル)ピペラジーン-1-イル)エチルカルボヒドラジド0.85gを加え、5時間加熱還流する。放冷後、ブタノールを減圧留去し、得られた結晶をエタノールにて再結晶することにより、無色粉末結晶の6, 7-ジヒドロ-3-(2-(4-(4-クロロフェニル)ピペラジーン-1-イル)エチル)-5H-チエノ[3, 2-c]-1, 2, 4-トリアゾロ[4, 3-a]アゼピン0.87gを得た。



融点 202～203℃

実施例 188

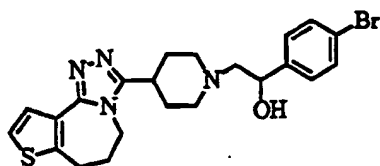
4-メチルチオ-7,8-ジヒドロ-6H-チエノ[3,2-c]アゼピン0.59gのブタノール20ml溶液に攪拌しながら、3-(4-(4-クロロフェニル)ピペラジン-1-イル)プロピルカルボヒドラジド0.89gを加え、5時間加熱還流する。放冷後、ブタノールを減圧留去し、得られた結晶をエタノールにて再結晶することにより、無色粉末結晶の6,7-ジヒドロ-3-(3-(4-(4-クロロフェニル)ピペラジン-1-イル)プロピル)-5H-チエノ[3,2-c]-1,2,4-トリアゾロ[4,3-a]アゼピン0.57gを得た。



融点 169～170℃

実施例 189

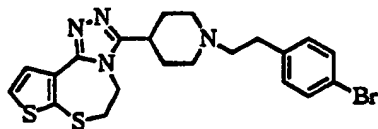
6,7-ジヒドロ-3-(4-ピペリジル)-5H-チエノ[3,2-c]-1,2,4-トリアゾロ[4,3-a]アゼピン・2塩酸塩0.62gのエタノール10mlの混合溶液へ室温下、攪拌しながら、トリエチルアミン1.1ml、4-ブロモフェナシルブロマイド0.56gを加えて2時間攪拌する。反応終了後、反応液を氷水中に注ぎ、クロロホルムにて抽出後、水洗し、硫酸マグネシウムにて乾燥する。減圧濃縮後、得られた結晶をイソプロピルアルコールより再結晶を行うことにより、無色粉末結晶の6,7-ジヒドロ-3-(1-(2-(4-ブロモフェニル)-2-ヒドロキシエチル)ピペリジン-4-イル)-5H-チエノ[3,2-c]-1,2,4-トリアゾロ[4,3-a]アゼピン0.15gを得た。



融点 205℃

実施例 190

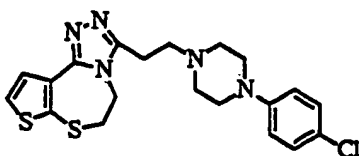
5-メチルチオ-2,3-ジヒドロチエノ[3,2-f][1,4]チアゼピン 0.65 g のブタノール 20 ml 溶液に攪拌しながら、1-(2-(4-ブロモフェニル)エチル)ピペリジン-4-カルボヒドライド 0.98 g を加え、5 時間加熱還流する。放冷後ブタノールを減圧留去し、得られた結晶をエタノールにて再結晶することにより、無色粉末結晶の 3-(1-(2-(4-ブロモフェニル)エチル)ピペリジン-4-イル)-5,6-ジヒドロチエノ[3,2-f]-1,2,4-トリアゾロ[4,3-d][1,4]チアゼピン 0.33 g を得た。



融点 175~176℃

実施例 191

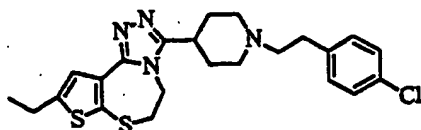
5-メチルチオ-2,3-ジヒドロチエノ[3,2-f][1,4]チアゼピン 0.65 g のブタノール 20 ml 溶液に攪拌しながら、2-(4-(4-クロロフェニル)ピペラジン-1-イル)エチルカルボヒドライド 0.85 g を加え、5 時間加熱還流する。放冷後ブタノールを減圧留去し、得られた結晶をエタノールにて再結晶することにより、無色粉末結晶の 3-(2-(4-(4-クロロフェニル)ピペラジン-1-イル)エチル)-5,6-ジヒドロチエノ[3,2-f]-1,2,4-トリアゾロ[4,3-d][1,4]チアゼピン 0.4 g を得た。



融点 171 ~ 174 °C

実施例 192

7-エチル-5-メチルチオ-2,3-ジヒドロチエノ[3,2-f][1,4]チアゼピン 0.49 g のブタノール 10 ml 溶液に攪拌しながら、1-(2-(4-クロロフェニル)エチル)ピペリジン-4-カルボヒドラジド 0.56 g を加え、5 時間加熱還流する。放冷後ブタノールを減圧留去し、得られた結晶をエタノールにて再結晶することにより、無色粉末結晶の 3-(1-(2-(4-クロロフェニル)エチル)ピペリジン-4-イル)-9-エチル-5,6-ジヒドロチエノ[3,2-f]-1,2,4-トリアゾロ[4,3-d][1,4]チアゼピン 0.2 g を得た。

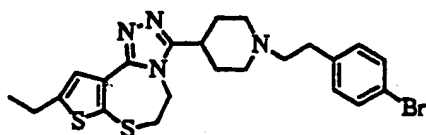


融点 165 °C

実施例 193

7-エチル-5-メチルチオ-2,3-ジヒドロチエノ[3,2-f][1,4]チアゼピン 0.49 g のブタノール 10 ml 溶液に攪拌しながら、1-(2-(4-ブロモフェニル)エチル)ピペリジン-4-カルボヒドラジド 0.65 g を加え、5 時間加熱還流する。放冷後ブタノールを減圧留去し、得られた結晶をエタノールにて再結晶することにより、無色粉末結晶の 3-(1-(2-(4-ブロモフェニル)エチル)ピペリジン-4-イル)-9-エチル-5,6-ジヒドロチエノ[3,2-f]-1,2,4-トリアゾロ[4,3-d][1,4]チアゼピン 0.2 g を得た。

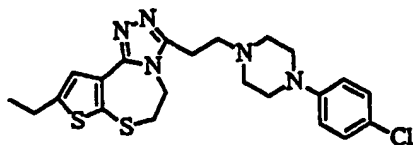
ーブロモフェニル) エチル) ピペリジン-4-イル) -9-エチル-5, 6-ジ
 ヒドロチエノ [3, 2-f] -1, 2, 4-トリアゾロ [4, 3-d] [1, 4]
 チアゼピン 0.25 g を得た。



融点 160℃

実施例 194

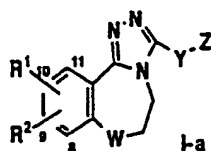
7-エチル-5-メチルチオ-2, 3-ジヒドロチエノ [3, 2-f] [1, 4]
 チアゼピン 0.49 g のブタノール 10 ml 溶液に攪拌しながら、2-(4-
 (4-クロロフェニル) ピペラジン-1-イル) エチルカルボヒドラジド 0.
 57 g を加え、5 時間加熱還流する。放冷後ブタノールを減圧留去し、得られた
 結晶をエタノールにて再結晶することにより、無色粉末結晶の 3-(4-(4-
 クロロフェニル) ピペラジン-1-イルエチル)-9-エチル-5, 6-ジヒド
 ロチエノ [3, 2-f] -1, 2, 4-トリアゾロ [4, 3-d] [1, 4] チ
 アゼピン 0.2 g を得た。



融点 178℃

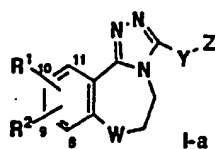
さらに、上記実施例化合物に加え、下記 [表 1] ~ [表 48] に示す化合物も
 本発明に含まれる。

表 1



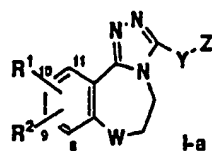
化合物番号	R ¹ , R ²	W	Y	Z
1	H	CH ₂		
2	H	CH ₂		
3	H	CH ₂		
4	H	CH ₂		
5	H	CH ₂		
6	H	CH ₂	CH ₂	
7	H	CH ₂	CH ₂	
8	H	CH ₂	CH ₂	
9	H	CH ₂	CH ₂	
10	H	CH ₂		
11	H	CH ₂		
12	H	CH ₂	(CH ₂) ₂	
13	H	CH ₂	(CH ₂) ₂	
14	H	CH ₂	(CH ₂) ₃	

表 2



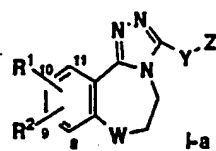
化合物番号	R ¹ , R ²	W	Y	Z
15	(10-)Cl	CH ₂		
16	(10-)Cl	CH ₂		
17	(10-)Cl	CH ₂		
18	(10-)Cl	CH ₂		
19	(10-)Cl	CH ₂		
20	(10-)Cl	CH ₂	CH ₂	
21	(10-)Cl	CH ₂	CH ₂	
22	(10-)Cl	CH ₂	CH ₂	
23	(10-)Cl	CH ₂	CH ₂	
24	(10-)Cl	CH ₂		
25	(10-)Cl	CH ₂		
26	(10-)Cl	CH ₂	(CH ₂) ₂	
27	(10-)Cl	CH ₂	(CH ₂) ₂	
28	(10-)Cl	CH ₂	(CH ₂) ₃	

表 3



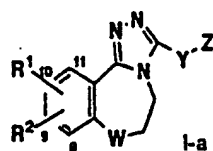
化合物番号	R ¹ , R ²	W	Y	Z
29	(10-)Br	CH ₂		
30	(10-)Br	CH ₂		
31	(10-)Br	CH ₂		
32	(10-)Br	CH ₂		
33	(10-)Br	CH ₂		
34	(10-)Br	CH ₂	CH ₂	
35	(10-)Br	CH ₂	CH ₂	
36	(10-)Br	CH ₂	CH ₂	
37	(10-)Br	CH ₂	CH ₂	
38	(10-)Br	CH ₂		
39	(10-)Br	CH ₂		
40	(10-)Br	CH ₂	(CH ₂) ₂	
41	(10-)Br	CH ₂	(CH ₂) ₂	
42	(10-)Br	CH ₂	(CH ₂) ₃	

表 4



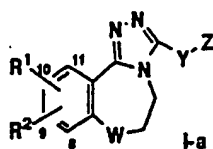
化合物番号	R ¹ , R ²	W	Y	Z
43	(10-)NO ₂	CH ₂		
44	(10-)NO ₂	CH ₂		
45	(10-)NO ₂	CH ₂		
46	(10-)NO ₂	CH ₂		
47	(10-)NO ₂	CH ₂		
48	(10-)NO ₂	CH ₂	CH ₂	
49	(10-)NO ₂	CH ₂	CH ₂	
50	(10-)NO ₂	CH ₂	CH ₂	
51	(10-)NO ₂	CH ₂	CH ₂	
52	(10-)NO ₂	CH ₂		
53	(10-)NO ₂	CH ₂		
54	(10-)NO ₂	CH ₂	(CH ₂) ₂	
55	(10-)NO ₂	CH ₂	(CH ₂) ₂	
56	(10-)NO ₂	CH ₂	(CH ₂) ₃	

表 5



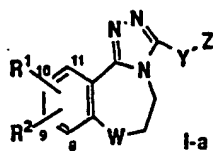
化合物番号	R ¹ , R ²	W	Y	Z
57	(10-)Me ₂ N	CH ₂		
58	(10-)Me ₂ N	CH ₂		
59	(10-)Me ₂ N	CH ₂		
60	(10-)Me ₂ N	CH ₂		
61	(10-)Me ₂ N	CH ₂		
62	(10-)Me ₂ N	CH ₂	CH ₂	
63	(10-)Me ₂ N	CH ₂	CH ₂	
64	(10-)Me ₂ N	CH ₂	CH ₂	
65	(10-)Me ₂ N	CH ₂	CH ₂	
66	(10-)Me ₂ N	CH ₂		
67	(10-)Me ₂ N	CH ₂		
68	(10-)Me ₂ N	CH ₂	(CH ₂) ₂	
69	(10-)Me ₂ N	CH ₂	(CH ₂) ₂	
70	(10-)Me ₂ N	CH ₂	(CH ₂) ₃	

表 6



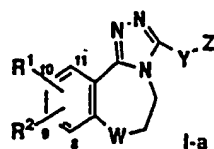
化合物番号	R ¹ , R ²	W	Y	Z
71	(10-)F	CH ₂		
72	(10-)F	CH ₂		
73	(10-)F	CH ₂		
74	(10-)F	CH ₂		
75	(10-)F	CH ₂		
76	(10-)F	CH ₂	CH ₂	
77	(10-)F	CH ₂	CH ₂	
78	(10-)F	CH ₂	CH ₂	
78	(10-)F	CH ₂	CH ₂	
80	(10-)F	CH ₂		
81	(10-)F	CH ₂		
82	(10-)F	CH ₂	(CH ₂) ₂	
83	(10-)F	CH ₂	(CH ₂) ₂	
84	(10-)F	CH ₂	(CH ₂) ₃	

表 7



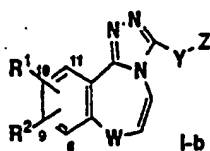
化合物番号	R ¹ , R ²	W	Y	Z
85	(10-)MeCO	O		
86	(10-)MeCO	O		
87	(10-)MeCO	O		
88	(10-)MeCO	O		
89	(10-)MeCO	O		
90	(10-)MeCO	O	CH ₂	
91	(10-)MeCO	O	CH ₂	
92	(10-)MeCO	O	CH ₂	
93	(10-)MeCO	O	CH ₂	
94	(10-)MeCO	O		
95	(10-)MeCO	O		
96	(10-)MeCO	O	(CH ₂) ₂	
97	(10-)MeCO	O	(CH ₂) ₂	
98	(10-)MeCO	O	(CH ₂) ₃	

表 8



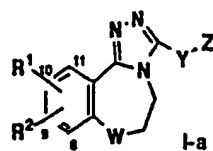
化合物番号	R ¹ , R ²	W	Y	Z
99	(8-)MeO	O		
100	(8-)MeO	O		
101	(8-)MeO	O		
102	(8-)MeO	O		
103	(8-)MeO	O		
104	(8-)MeO	O	CH ₂	
105	(8-)MeO	O	CH ₂	
106	(8-)MeO	O	CH ₂	
107	(8-)MeO	O	CH ₂	
108	(8-)MeO	O		
109	(8-)MeO	O		
110	(8-)MeO	O	(CH ₂) ₂	
111	(8-)MeO	O	(CH ₂) ₂	
112	(8-)MeO	O	(CH ₂) ₃	

表 9



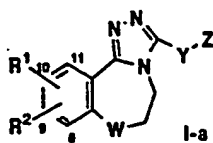
化合物番号	R ¹ , R ²	W	Y	Z
113	(10-)MeCO	O		
114	(10-)MeCO	O		
115	(10-)MeCO	O		
116	(10-)MeCO	O		
117	(10-)MeCO	O		
118	(10-)MeCO	O	CH ₂	
119	(10-)MeCO	O	CH ₂	
120	(10-)MeCO	O	CH ₂	
121	(10-)MeCO	O	CH ₂	
122	(10-)MeCO	O		
123	(10-)MeCO	O		
124	(10-)MeCO	O	(CH ₂) ₂	
125	(10-)MeCO	O	(CH ₂) ₂	
126	(10-)MeCO	O	(CH ₂) ₃	

表 10



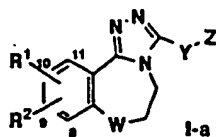
化合物番号	R ¹ , R ²	W	Y	Z
127	H	S		
128	H	S		
129	H	S		
130	H	S		
131	H	S		
132	H	S	CH ₂	
133	H	S	CH ₂	
134	H	S	CH ₂	
135	H	S	CH ₂	
136	H	S		
137	H	S		
138	H	S	(CH ₂) ₂	
139	H	S	(CH ₂) ₂	
140	H	S	(CH ₂) ₃	

表 11



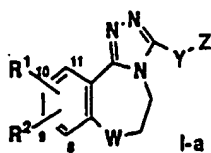
化合物番号	R ¹ , R ²	W	Y	Z
141	(10-)Cl	S		
142	(10-)Cl	S		
143	(10-)Cl	S		
144	(10-)Cl	S		
145	(10-)Cl	S		
146	(10-)Cl	S	CH ₂	
147	(10-)Cl	S	CH ₂	
148	(10-)Cl	S	CH ₂	
149	(10-)Cl	S	CH ₂	
150	(10-)Cl	S		
151	(10-)Cl	S		
152	(10-)Cl	S	(CH ₂) ₂	
153	(10-)Cl	S	(CH ₂) ₂	
154	(10-)Cl	S	(CH ₂) ₃	

表 12



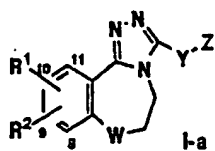
化合物番号	R ¹ , R ²	W	Y	Z
155	(10-)Br	S		
156	(10-)Br	S		
157	(10-)Br	S		
158	(10-)Br	S		
159	(10-)Br	S		
160	(10-)Br	S	CH ₂	
161	(10-)Br	S	CH ₂	
162	(10-)Br	S	CH ₂	
163	(10-)Br	S	CH ₂	
164	(10-)Br	S		
165	(10-)Br	S		
166	(10-)Br	S	(CH ₂) ₂	
167	(10-)Br	S	(CH ₂) ₂	
168	(10-)Br	S	(CH ₂) ₃	

表 13



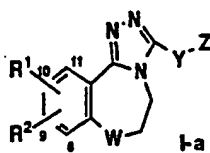
化合物番号	R ¹ , R ²	W	Y	Z
169	(10-)NO ₂	S		
170	(10-)NO ₂	S		
171	(10-)NO ₂	S		
172	(10-)NO ₂	S		
173	(10-)NO ₂	S		
174	(10-)NO ₂	S	CH ₂	
175	(10-)NO ₂	S	CH ₂	
176	(10-)NO ₂	S	CH ₂	
177	(10-)NO ₂	S	CH ₂	
178	(10-)NO ₂	S		
179	(10-)NO ₂	S		
180	(10-)NO ₂	S	(CH ₂) ₂	
181	(10-)NO ₂	S	(CH ₂) ₂	
182	(10-)NO ₂	S	(CH ₂) ₃	

表 14



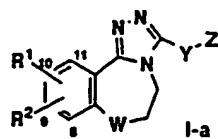
化合物番号	R ¹ , R ²	W	Y	Z
183	(10-)H ₂ N	S		
184	(10-)H ₂ N	S		
185	(10-)H ₂ N	S		
186	(10-)H ₂ N	S		
187	(10-)H ₂ N	S		
188	(10-)H ₂ N	S	CH ₂	
189	(10-)H ₂ N	S	CH ₂	
190	(10-)H ₂ N	S	CH ₂	
191	(10-)H ₂ N	S	CH ₂	
192	(10-)H ₂ N	S		
193	(10-)H ₂ N	S		
194	(10-)H ₂ N	S	(CH ₂) ₂	
195	(10-)H ₂ N	S	(CH ₂) ₂	
196	(10-)H ₂ N	S	(CH ₂) ₃	

表 15



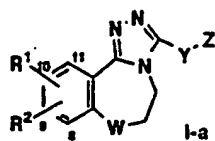
化合物番号	R ¹ , R ²	W	Y	Z
197	(10-)MeHN	S		
198	(10-)MeHN	S		
199	(10-)MeHN	S		
200	(10-)MeHN	S		
201	(10-)MeHN	S		
202	(10-)MeHN	S	CH ₂	
203	(10-)MeHN	S	CH ₂	
204	(10-)MeHN	S	CH ₂	
205	(10-)MeHN	S	CH ₂	
206	(10-)MeHN	S		
207	(10-)MeHN	S		
208	(10-)MeHN	S	(CH ₂) ₂	
209	(10-)MeHN	S	(CH ₂) ₂	
210	(10-)MeHN	S	(CH ₂) ₃	

表 16



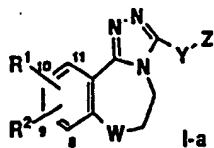
化合物番号	R ¹ , R ²	W	Y	Z
211	(10-)Me ₂ N	S		
212	(10-)Me ₂ N	S		
213	(10-)Me ₂ N	S		
214	(10-)Me ₂ N	S		
215	(10-)Me ₂ N	S		
216	(10-)Me ₂ N	S	CH ₂	
217	(10-)Me ₂ N	S	CH ₂	
218	(10-)Me ₂ N	S	CH ₂	
219	(10-)Me ₂ N	S	CH ₂	
220	(10-)Me ₂ N	S		
221	(10-)Me ₂ N	S		
222	(10-)Me ₂ N	S	(CH ₂) ₂	
223	(10-)Me ₂ N	S	(CH ₂) ₂	
224	(10-)Me ₂ N	S	(CH ₂) ₃	

表 17



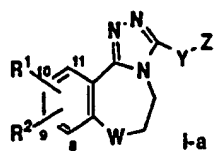
化合物番号	R ¹ , R ²	W	Y	Z
225	(10-)MeO	S		
226	(10-)MeO	S		
227	(10-)MeO	S		
228	(10-)MeO	S		
229	(10-)MeO	S		
230	(10-)MeO	S	CH ₂	
231	(10-)MeO	S	CH ₂	
232	(10-)MeO	S	CH ₂	
233	(10-)MeO	S	CH ₂	
234	(10-)MeO	S		
235	(10-)MeO	S		
236	(10-)MeO	S	(CH ₂) ₂	
237	(10-)MeO	S	(CH ₂) ₂	
238	(10-)MeO	S	(CH ₂) ₃	

表 18



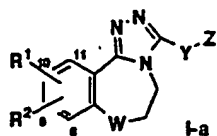
化合物番号	R ¹ , R ²	W	Y	Z
239	(8-)MeO	S		
240	(8-)MeO	S		
241	(8-)MeO	S		
242	(8-)MeO	S		
243	(8-)MeO	S		
244	(8-)MeO	S	CH ₂	
245	(8-)MeO	S	CH ₂	
246	(8-)MeO	S	CH ₂	
247	(8-)MeO	S	CH ₂	
248	(8-)MeO	S		
249	(8-)MeO	S		
250	(8-)MeO	S	(CH ₂) ₂	
251	(8-)MeO	S	(CH ₂) ₂	
252	(8-)MeO	S	(CH ₂) ₃	

表 19



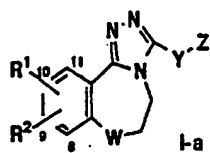
化合物番号	R ¹ , R ²	W	Y	Z
253	(10-)MeO	SO		
254	(10-)MeO	SO		
255	(10-)MeO	SO		
256	(10-)MeO	SO		
257	(10-)MeO	SO		
258	(10-)MeO	SO	CH ₂	
259	(10-)MeO	SO	CH ₂	
260	(10-)MeO	SO	CH ₂	
261	(10-)MeO	SO	CH ₂	
262	(10-)MeO	SO		
263	(10-)MeO	SO		
264	(10-)MeO	SO	(CH ₂) ₂	
265	(10-)MeO	SO	(CH ₂) ₂	
266	(10-)MeO	SO	(CH ₂) ₃	

表 20



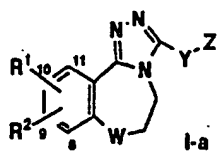
化合物番号	R ¹ , R ²	W	Y	Z
267	(8-)MeO	SO		
268	(8-)MeO	SO		
269	(8-)MeO	SO		
270	(8-)MeO	SO		
271	(8-)MeO	SO		
272	(8-)MeO	SO	CH ₂	
273	(8-)MeO	SO	CH ₂	
274	(8-)MeO	SO	CH ₂	
275	(8-)MeO	SO	CH ₂	
276	(8-)MeO	SO		
277	(8-)MeO	SO		
278	(8-)MeO	SO	(CH ₂) ₂	
279	(8-)MeO	SO	(CH ₂) ₂	
280	(8-)MeO	SO	(CH ₂) ₃	

表 21



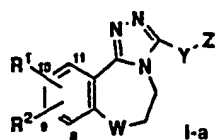
化合物番号	R ¹ , R ²	W	Y	Z
281	(10-)MeO	SO		
282	(10-)MeO	SO		
283	(10-)MeO	SO		
284	(10-)MeO	SO		
285	(10-)MeO	SO		
286	(10-)MeO	SO	CH ₂	
287	(10-)MeO	SO	CH ₂	
288	(10-)MeO	SO	CH ₂	
289	(10-)MeO	SO	CH ₂	
290	(10-)MeO	SO		
291	(10-)MeO	SO		
292	(10-)MeO	SO	(CH ₂) ₂	
293	(10-)MeO	SO	(CH ₂) ₂	
294	(10-)MeO	SO	(CH ₂) ₃	

表 2 2



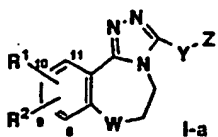
化合物番号	R ¹ , R ²	W	Y	Z
295	(8-)MeO	SO		
296	(8-)MeO	SO		
297	(8-)MeO	SO		
298	(8-)MeO	SO		
299	(8-)MeO	SO		
300	(8-)MeO	SO	CH ₂	
301	(8-)MeO	SO	CH ₂	
302	(8-)MeO	SO	CH ₂	
303	(8-)MeO	SO	CH ₂	
304	(8-)MeO	SO		
305	(8-)MeO	SO		
306	(8-)MeO	SO	(CH ₂) ₂	
307	(8-)MeO	SO	(CH ₂) ₂	
308	(8-)MeO	SO	(CH ₂) ₃	

表 2 3



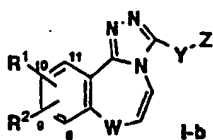
化合物番号	R ¹ , R ²	W	Y	Z
309	(10-)MeO	SO ₂		
310	(10-)MeO	SO ₂		
311	(10-)MeO	SO ₂		
312	(10-)MeO	SO ₂		
313	(10-)MeO	SO ₂		
314	(10-)MeO	SO ₂	CH ₂	
315	(10-)MeO	SO ₂	CH ₂	
316	(10-)MeO	SO ₂	CH ₂	
317	(10-)MeO	SO ₂	CH ₂	
318	(10-)MeO	SO ₂		
319	(10-)MeO	SO ₂		
320	(10-)MeO	SO ₂	(CH ₂) ₂	
321	(10-)MeO	SO ₂	(CH ₂) ₂	
322	(10-)MeO	SO ₂	(CH ₂) ₃	

表 2 4



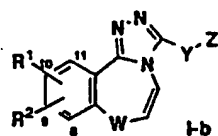
化合物番号	R ¹ , R ²	W	Y	Z
323	(8-)MeO	SO ₂		
324	(8-)MeO	SO ₂		
325	(8-)MeO	SO ₂		
326	(8-)MeO	SO ₂		
327	(8-)MeO	SO ₂		
328	(8-)MeO	SO ₂	CH ₂	
329	(8-)MeO	SO ₂	CH ₂	
330	(8-)MeO	SO ₂	CH ₂	
331	(8-)MeO	SO ₂	CH ₂	
332	(8-)MeO	SO ₂		
333	(8-)MeO	SO ₂		
334	(8-)MeO	SO ₂	(CH ₂) ₂	
335	(8-)MeO	SO ₂	(CH ₂) ₂	
336	(8-)MeO	SO ₂	(CH ₂) ₃	

表 25



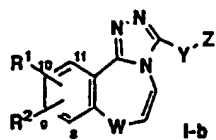
化合物番号	R ¹ , R ²	W	Y	Z
337	(8-)F	S		
338	(8-)F	S		
339	(8-)F	S		
340	(8-)F	S		
341	(8-)F	S		
342	(8-)F	S	CH ₂	
343	(8-)F	S	CH ₂	
344	(8-)F	S	CH ₂	
345	(8-)F	S	CH ₂	
346	(8-)F	S		
347	(8-)F	S		
348	(8-)F	S	(CH ₂) ₂	
349	(8-)F	S	(CH ₂) ₂	
350	(8-)F	S	(CH ₂) ₃	

表 2 6



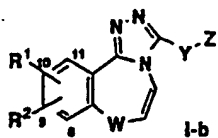
化合物番号	R ¹ , R ²	W	Y	Z
351	(10-)F	S		
352	(10-)F	S		
353	(10-)F	S		
354	(10-)F	S		
355	(10-)F	S		
356	(10-)F	S	CH ₂	
357	(10-)F	S	CH ₂	
358	(10-)F	S	CH ₂	
359	(10-)F	S	CH ₂	
360	(10-)F	S		
361	(10-)F	S		
362	(10-)F	S	(CH ₂) ₂	
363	(10-)F	S	(CH ₂) ₂	
364	(10-)F	S	(CH ₂) ₃	

表 27



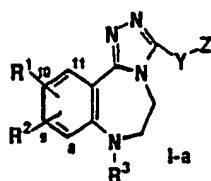
化合物番号	R ¹ , R ²	W	Y	Z
365	(8-)F	SO		
366	(8-)F	SO		
367	(8-)F	SO		
368	(8-)F	SO		
369	(8-)F	SO		
370	(8-)F	SO	CH ₂	
371	(8-)F	SO	CH ₂	
372	(8-)F	SO	CH ₂	
373	(8-)F	SO	CH ₂	
374	(8-)F	SO		
375	(8-)F	SO		
376	(8-)F	SO	(CH ₂) ₂	
377	(8-)F	SO	(CH ₂) ₂	
378	(8-)F	SO	(CH ₂) ₃	

表 28



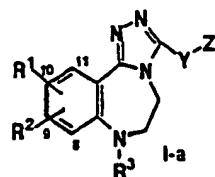
化合物番号	R ¹ , R ²	W	Y	Z
379	(10-)F	SO		
380	(10-)F	SO		
381	(10-)F	SO		
382	(10-)F	SO		
383	(10-)F	SO		
384	(10-)F	SO	CH ₂	
385	(10-)F	SO	CH ₂	
386	(10-)F	SO	CH ₂	
387	(10-)F	SO	CH ₂	
388	(10-)F	SO		
389	(10-)F	SO		
390	(10-)F	SO	(CH ₂) ₂	
391	(10-)F	SO	(CH ₂) ₂	
392	(10-)F	SO	(CH ₂) ₃	

表 2 9



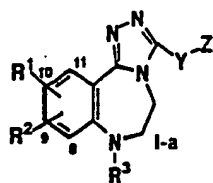
化合物番号	R ¹ , R ²	R ³	Y	Z
393	(8-)F	H		
394	(8-)F	H		
395	(8-)F	H		
396	(8-)F	H		
397	(8-)F	H		
398	(8-)F	H	CH ₂	
399	(8-)F	H	CH ₂	
400	(8-)F	H	CH ₂	
401	(8-)F	H	CH ₂	
402	(8-)F	H		
403	(8-)F	H		
404	(8-)F	H	(CH ₂) ₂	
405	(8-)F	H	(CH ₂) ₂	
406	(8-)F	H	(CH ₂) ₃	

表 30



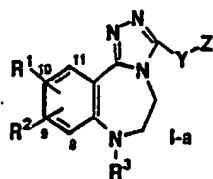
化合物番号	R ¹ , R ²	R ³	Y	Z
407	(10-)F	H		
408	(10-)F	H		
409	(10-)F	H		
410	(10-)F	H		
411	(10-)F	H		
412	(10-)F	H	CH ₂	
413	(10-)F	H	CH ₂	
414	(10-)F	H	CH ₂	
415	(10-)F	H	CH ₂	
416	(10-)F	H		
417	(10-)F	H		
418	(10-)F	H	(CH ₂) ₂	
419	(10-)F	H	(CH ₂) ₂	
420	(10-)F	H	(CH ₂) ₃	

表 3 1



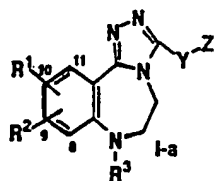
化合物番号	R ¹ , R ²	R ³	Y	Z
421	(10-)Cl	Me		
422	(10-)Cl	Me		
423	(10-)Cl	Me		
424	(10-)Cl	Me		
425	(10-)Cl	Me		
426	(10-)Cl	Me	CH ₂	
427	(10-)Cl	Me	CH ₂	
428	(10-)Cl	Me	CH ₂	
429	(10-)Cl	Me	CH ₂	
430	(10-)Cl	Me		
431	(10-)Cl	Me		
432	(10-)Cl	Me	(CH ₂) ₂	
433	(10-)Cl	Me	(CH ₂) ₂	
434	(10-)Cl	Me	(CH ₂) ₃	

表 3 2



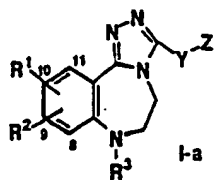
化合物番号	R ¹ , R ²	R ³	Y	Z
435	(10-)Br	Me		
436	(10-)Br	Me		
437	(10-)Br	Me		
438	(10-)Br	Me		
439	(10-)Br	Me		
440	(10-)Br	Me	CH ₂	
441	(10-)Br	Me	CH ₂	
442	(10-)Br	Me	CH ₂	
443	(10-)Br	Me	CH ₂	
444	(10-)Br	Me		
445	(10-)Br	Me		
446	(10-)Br	Me	(CH ₂) ₂	
447	(10-)Br	Me	(CH ₂) ₂	
448	(10-)Br	Me	(CH ₂) ₃	

表 3 3



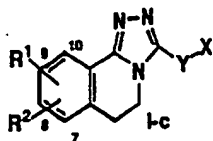
化合物番号	R ¹ , R ²	R ³	Y	Z
449	(10-)Cl	PhCH ₂		
450	(10-)Cl	PhCH ₂		
451	(10-)Cl	PhCH ₂		
452	(10-)Cl	PhCH ₂		
453	(10-)Cl	PhCH ₂		
454	(10-)Cl	PhCH ₂	CH ₂	
455	(10-)Cl	PhCH ₂	CH ₂	
456	(10-)Cl	PhCH ₂	CH ₂	
457	(10-)Cl	PhCH ₂	CH ₂	
458	(10-)Cl	PhCH ₂		
459	(10-)Cl	PhCH ₂		
460	(10-)Cl	PhCH ₂	(CH ₂) ₂	
461	(10-)Cl	PhCH ₂	(CH ₂) ₂	
462	(10-)Cl	PhCH ₂	(CH ₂) ₃	

表 3 4



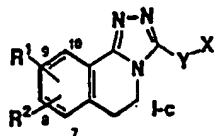
化合物番号	R ¹ , R ²	R ³	Y	Z
463	(10-)Br	MeCO		
464	(10-)Br	MeCO		
465	(10-)Br	MeCO		
466	(10-)Br	MeCO		
467	(10-)Br	MeCO		
468	(10-)Br	MeCO	CH ₂	
469	(10-)Br	MeCO	CH ₂	
470	(10-)Br	MeCO	CH ₂	
471	(10-)Br	MeCO	CH ₂	
472	(10-)Br	MeCO		
473	(10-)Br	MeCO		
474	(10-)Br	MeCO	(CH ₂) ₂	
475	(10-)Br	MeCO	(CH ₂) ₂	
476	(10-)Br	MeCO	(CH ₂) ₃	

表 3 5



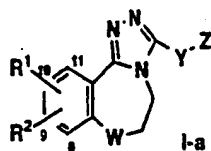
化合物番号	R ¹	R ²	Y	Z
477	(9-)Cl	(8-)MeCO		
478	(9-)Cl	(8-)MeCO		
479	(9-)Cl	(8-)MeCO		
480	(9-)Cl	(8-)MeCO		
481	(9-)Cl	(8-)MeCO		
482	(9-)Cl	(8-)MeCO	CH ₂	
483	(9-)Cl	(8-)MeCO	CH ₂	
484	(9-)Cl	(8-)MeCO	CH ₂	
485	(9-)Cl	(8-)MeCO	CH ₂	
486	(9-)Cl	(8-)MeCO		
487	(9-)Cl	(8-)MeCO		
488	(9-)Cl	(8-)MeCO	(CH ₂) ₂	
489	(9-)Cl	(8-)MeCO	(CH ₂) ₂	
490	(9-)Cl	(8-)MeCO	(CH ₂) ₃	

表 3 6



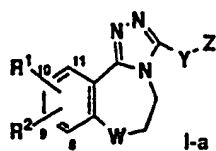
化合物番号	R ¹	R ²	Y	Z
491	(9-)MeCO	H		
492	(9-)MeCO	H		
493	(9-)MeCO	H		
494	(9-)MeCO	H		
495	(9-)MeCO	H		
496	(9-)MeCO	H	CH ₂	
497	(9-)MeCO	H	CH ₂	
498	(9-)MeCO	H	CH ₂	
499	(9-)MeCO	H	CH ₂	
500	(9-)MeCO	H		
501	(9-)MeCO	H		
502	(9-)MeCO	H	(CH ₂) ₂	
503	(9-)MeCO	H	(CH ₂) ₂	
504	(9-)MeCO	H	(CH ₂) ₃	

表 37



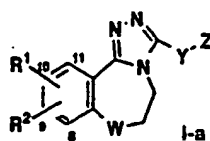
化合物番号	R ¹ , R ²	W	Y	Z
505	H	O		
506	H	O		
507	H	O		
508	H	O		
509	H	O		
510	H	O		
511	H	O		
512	H	O		
513	H	O		
514	H	O		
515	H	O		
516	H	O		
517	H	O		
518	H	O		

表 38



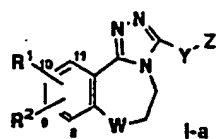
化合物番号	R^1, R^2	W	Y	Z
519	H	O		
520	H	O		
521	H	O		
522	H	O		
523	H	O		
524	H	O		
525	H	O		
526	H	O		
527	H	O		
528	H	O		
529	H	O		
530	H	O		
531	H	O		
532	H	O		

表 3 9



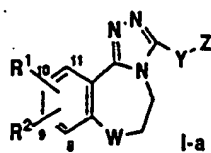
化合物番号	R ¹ , R ²	W	Y	Z
533	(10-)MeO	O		
534	(10-)MeO	O		
535	(10-)MeO	O		
536	(10-)MeO	O		
537	(10-)MeO	O		
538	(10-)MeO	O		
539	(10-)MeO	O		
540	(10-)MeO	O		
541	(10-)MeO	O		
542	(10-)MeO	O		
543	(10-)MeO	O		
544	(10-)MeO	O		
545	(10-)MeO	O		
546	(10-)MeO	O		

表 40



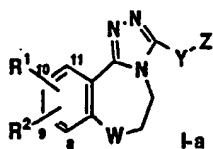
化合物番号	R ¹ , R ²	W	Y	Z
547	(10-)MeO	O		
548	(10-)MeO	O		
549	(10-)MeO	O		
550	(10-)MeO	O		
551	(10-)MeO	O		
552	(10-)MeO	O		
553	(10-)MeO	O		
554	(10-)MeO	O		
555	(10-)MeO	O		
556	(10-)MeO	O		
557	(10-)MeO	O		
558	(10-)MeO	O		
559	(10-)MeO	O		
560	(10-)MeO	O		

表 4 1



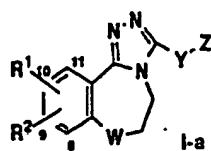
化合物番号	R ¹ , R ²	W	Y	Z
561	H	S		
562	H	S		
563	H	S		
564	H	S		
565	H	S		
566	H	S		
567	H	S		
568	H	S		
569	H	S		
570	H	S		
571	H	S		
572	H	S		
573	H	S		
574	H	S		

表 4 2



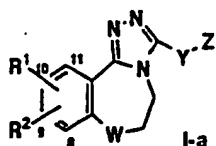
化合物番号	R ¹ , R ²	W	Y	Z
575	H	S		
576	H	S		
577	H	S		
578	H	S		
579	H	S		
580	H	S		
581	H	S		
582	H	S		
583	H	S		
584	H	S		
585	H	S		
586	H	S		
587	H	S		
588	H	S		

表 4 3



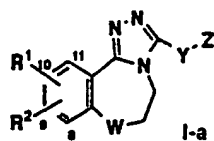
化合物番号	R ¹ , R ²	W	Y	Z
589	H	O	CH ₂	
590	H	O	CH ₂	
591	H	O	CH ₂	
592	H	O	CH ₂	
593	H	O	CH ₂	
594	H	O	CH ₂	
595	H	O	CH ₂	
596	H	O	CH ₂	
596	H	O	CH ₂	
598	H	O	CH ₂	
599	H	O	CH ₂	
600	H	O	CH ₂	
601	H	O	CH ₂	
602	H	O	CH ₂	
603	H	O	CH ₂	

表 44



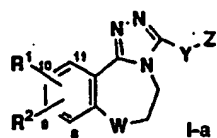
化合物番号	R ¹ , R ²	W	Y	Z
604	H	O	CH ₂	
605	H	O	CH ₂	
606	H	O	CH ₂	
607	H	O	CH ₂	
608	H	O	CH ₂	
609	H	O	CH ₂	
610	H	O	CH ₂	
611	H	O	CH ₂	
612	H	O	CH ₂	
613	H	O	CH ₂	
614	H	O	CH ₂	
615	H	O	CH ₂	
616	H	O	CH ₂	
617	H	O	CH ₂	
618	H	O	CH ₂	

表 4 5



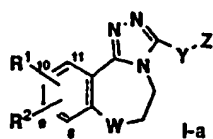
化合物番号	R ¹ , R ²	W	Y	Z
619	H	O	(CH ₂) ₂	
620	H	O	(CH ₂) ₂	
621	H	O	(CH ₂) ₂	
622	H	O	(CH ₂) ₂	
623	H	O	(CH ₂) ₂	
624	H	O	(CH ₂) ₂	
625	H	O	(CH ₂) ₂	
626	H	O	(CH ₂) ₂	
627	H	O	(CH ₂) ₂	
628	H	O	(CH ₂) ₂	
629	H	O	(CH ₂) ₂	
630	H	O	(CH ₂) ₂	
631	H	O	(CH ₂) ₂	
632	H	O	(CH ₂) ₂	
633	H	O	(CH ₂) ₂	

表 4 6



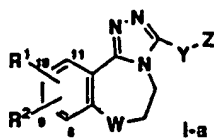
化合物番号	R ¹ , R ²	W	Y	Z
634	H	O	(CH ₂) ₂	
635	H	O	(CH ₂) ₂	
636	H	O	(CH ₂) ₂	
637	H	O	(CH ₂) ₂	
638	H	O	(CH ₂) ₂	
639	H	O	(CH ₂) ₂	
640	H	O	(CH ₂) ₂	
641	H	O	(CH ₂) ₂	
642	H	O	(CH ₂) ₂	
643	H	O	(CH ₂) ₂	
644	H	O	(CH ₂) ₂	
645	H	O	(CH ₂) ₂	
646	H	O	(CH ₂) ₂	
647	H	O	(CH ₂) ₂	
648	H	O	(CH ₂) ₂	

表 4 7



化合物番号	R ¹ , R ²	W	Y	Z
649	H	O	(CH ₂) ₃	
650	H	O	(CH ₂) ₃	
651	H	O	(CH ₂) ₃	
652	H	O	(CH ₂) ₃	
653	H	O	(CH ₂) ₃	
654	H	O	(CH ₂) ₃	
655	H	O	(CH ₂) ₃	
656	H	O	(CH ₂) ₃	
657	H	O	(CH ₂) ₃	
658	H	O	(CH ₂) ₃	
659	H	O	(CH ₂) ₃	
660	H	O	(CH ₂) ₃	
661	H	O	(CH ₂) ₃	
662	H	O	(CH ₂) ₂	
663	H	O	(CH ₂) ₃	

表 4 8



化合物番号	R ¹ , R ²	W	Y	Z
664	H	O	(CH ₂) ₃	
665	H	O	(CH ₂) ₃	
666	H	O	(CH ₂) ₃	
667	H	O	(CH ₂) ₃	
668	H	O	(CH ₂) ₃	
669	H	O	(CH ₂) ₃	
670	H	O	(CH ₂) ₃	
671	H	O	(CH ₂) ₃	
672	H	O	(CH ₂) ₃	
673	H	O	(CH ₂) ₃	
674	H	O	(CH ₂) ₃	
675	H	O	(CH ₂) ₃	
676	H	O	(CH ₂) ₃	
677	H	O	(CH ₂) ₃	
678	H	O	(CH ₂) ₃	

製剤処方例 1

実施例 11 の化合物 0.5 部、乳糖 2.5 部、結晶セルロース 3.5 部およびコーンスターチ 3 部とをよく混和したのち、コーンスターチ 2 部で製した結合剤とよく練合した。この練合物を 16 メッシュで篩過し、オーブン中 50 °C で乾燥後、24 メッシュで篩過した。ここに得た練合粉体とコーンスターチ 8 部、結晶セルロース 1.1 部およびタルク 9 部とをよく混合したのち、圧搾打錠して 1 錠当たり有効成分 0.5 mg 含有の錠剤を得た。

製剤処方例 2

実施例 11 の化合物 1.0 mg と塩化ナトリウム 9.0 mg を注射用水にて溶解し、濾過して発熱物質を除去し、濾液を無菌下にアンプルに移し、殺菌後、溶融密封することにより有効成分 1.0 mg 含有注射剤を得た。

製剤処方例 3

実施例 102 の化合物 0.5 部、乳糖 2.5 部、結晶セルロース 3.5 部およびコーンスターチ 3 部とをよく混和したのち、コーンスターチ 2 部で製した結合剤とよく練合した。この練合物を 16 メッシュで篩過し、オーブン中 50 °C で乾燥後、24 メッシュで篩過した。ここに得た練合粉体とコーンスターチ 8 部、結晶セルロース 1.1 部およびタルク 9 部とをよく混合したのち、圧搾打錠して 1 錠当たり有効成分 0.5 mg 含有の錠剤を得た。

製剤処方例 4

実施例 102 の化合物 1.0 mg と塩化ナトリウム 9.0 mg を注射用水にて溶解し、濾過して発熱物質を除去し、濾液を無菌下にアンプルに移し、殺菌後、溶融密封することにより有効成分 1.0 mg 含有注射剤を得た。

一般式 (1) の化合物の優れた薬理活性は以下に示す一連の試験によって証明される。

実験例 1 : D₂ 受容体に対する親和性 ; ³H-スビペロン結合

粗シナプス膜調製および結合実験はクリーズ (I. Creese) らの方法 [ヨーロピアン・ジャーナル・オブ・ファーマコロジー、第 46 巻、377 頁 (

1977)] に準じて行った。凍結保存したラット線条体から粗シナプス膜を調製し、膜標本と ^3H -スπιペロンを被験化合物存在下で 37°C で 20 分反応させた。反応終了後、ただちにワットマン GF/B フィルター (商品名) で吸引濾過し、フィルター上の放射能活性を液体シンチレーションカウンターで測定した。非特異的結合量は $100\text{ }\mu\text{M}$ (±) -スルピリド存在下で求めた。試験化合物の 50% 抑制濃度 (IC_{50}) を非線形回帰より算出し、阻害定数 (K_i 値) を求めた。

実験例 2 : D₄ 受容体発現細胞の作製

(1) D₄ 受容体 cDNA の P C R (polymerase chain reaction) 法による増幅

鋳型としてはヒト下垂体 cDNA [クローンテック (Clontech) 社] を使用した。また 2 つの断片に分けて増幅するため、プライマーは、

D4S1 ; 5' -GCCATGGGGAACCGCAGCACCGCGGACGCGGA-3'

D4A1 ; 5' -GCACGGCCACGGCCACGAACCTGTCCACGCT-3'

および、

D4S2 ; 5' -GTCATGCTGTGCACCGCCTCCATCTTCAAC-3'

D4A2 ; 5' -ATCTCCTTGGTCCCTGAGGCCTGGCCATCA-3'

を用いた。

P C R 法による増幅は、P C R 反応装置 [GeneAmp PCR System 9600 (パーキン・エルマー・シータス (PERKIN ELMER CETUS) 社)] を用いて、 98°C 2 分で前処理し、熱変性 (98°C 、2 分)、アニーリングおよび伸長反応 (77°C 、5 分) を 50 サイクル行い、更に 77°C 10 分で後処理することにより行った。酵素は耐熱性の Pfu DNA ポリメラーゼ [ストラタジーン (STRATAGENE) 社] を用いた。PCR 反応終了後、アガロースゲル電気泳動でプライマー D4S1、D4A1 により増幅された約 400 b.p. とプライマー D4S2、D4A2 により増幅された約 900 b.p. の目的の DNA バンドを確認し、QIA quick Gel Extraction Kits [キアゲン (QIAGEN) 社] を用い、ゲルから DNA を抽出した。ここで得られた約 400 b.p. の DNA を D4S と、約 900 b.p. の DNA を D4L と称する。また、D4L のバンドは若干プロ

ードであり数種のサブタイプの存在が示唆された。

(2) クローニングベクターへの挿入

ゲルより抽出したDNA断片(D4S または D4L)はSureClone Ligation Kit (ファルマシア (Pharmacia)社)を用いてリガーゼ反応を行うことによりクローニングベクター pUC18 に組み込んだ。得られたベクターでコンピテント大腸菌JM109 (東洋紡)を形質転換した。出現したアンピシリン耐性コロニーからプラスミドを抽出し、種々の制限酵素による消化を行い、D₄受容体DNA (D4S または D4L)の挿入を確認した。次に、D4S または D4L含有の pUC18クローン (D4S/pUC18 または D4L/pUC18)をD4S と D4LのD₄受容体DNAの重複した領域を切断する制限酵素BstXI とベクター部分を切断する制限酵素XbaIで消化し、アガロースゲル電気泳動を行った。目的のDNA (D4S(BstXI-XbaI)または D4L(XbaI-BstXI))のバンドを確認し抽出を行った。得られた D4S(BstXI-XbaI)と D4L(XbaI-BstXI)をリガーゼにより結合した後、このベクターにて大腸菌JM109 を形質転換した。出現したアンピシリン耐性コロニーからプラスミドを抽出し、種々の制限酵素による消化を行い全アミノ酸をコードするD₄受容体DNAの挿入を確認した。また、この時点で分子量の異なる2種類のD₄受容体DNAを有するベクターが確認された。

(3) D₄受容体DNAの全塩基配列の決定

ベクターをアルカリ変性したものを鋳型とし、AutoRead Sequence Kit (ファルマシア(Pharmacia)社)を用いてジデオキシ法による反応を行った。電気泳動および塩基配列の解析はA.L.F. DNA Sequencer II (ファルマシア(Pharmacia)社)を用いて行った。その結果、分子量の異なる2種類のD₄受容体DNAは第三細胞内領域の繰り返しが2回のもの(D4.2)と5回(D4.5)のものであることが確認された。D4.2とD4.5のDNAの塩基配列を図1～図7に示す。また図中、HSD4 DOP はネイチャー (Nature)、第350巻、160-164頁(1991年)に記載のD₄受容体DNAの塩基配列を示し、枠で囲んだ部分は各DNAの相同部分を示し、下線部は用いた4種のプライマー部分を示す。ここで得られたベクターをD4.2/pU

C18 および D4.5/pUC18 と称する。

(4) 発現用ベクターの作製

D4.2またはD4.5含有のpUC18 クローン(D4.2/pUC18 または D4.5/pUC18)を制限酵素HindIII とKpnIで消化し、それぞれの消化断片をアガロースゲル電気泳動に付し目的のDNAバンドを分離し抽出した。発現用ベクターpCEP4〔インビトロゲン (Invitrogen) 社〕も同酵素で消化し、分離抽出したD4.2またはD4.5をpCEP4 ベクターに組み込み、このベクターにて大腸菌JM109 を形質転換した。アンピシリン耐性コロニーからプラスミドを抽出し、種々の制限酵素による消化を行い、D4.2またはD4.5の挿入および挿入方向を確認した。得られたベクターをD4.2/pCEP4およびD4.5/pCEP4と称する。

(5) D₄ 受容体安定発現細胞の作製

得られたベクター(D4.2/pCEP4 またはD4.5/pCEP4) をリボポリアミン試薬であるトランスフェクタム(TRANSFECTAM)〔IBFバイオテクニク (IBF Biotechnic) 社〕と混合し、ヒト胎児腎由来形質転換細胞293 (大日本製薬) またはサル腎由来細胞CV-1 (大日本製薬) の培地中に添加した。ハイグロマイシン B (HYGRO MYCIN B)〔カルビオケム (CALBIOCHEM) 社〕添加培地で培養することにより導入細胞を選択した。

(6) R T - P C R 法による形質転換細胞の確認

得られた形質転換細胞から RNA Microisolation Spin Cartridge System〔ギブコ (GIBCO BRL)社、商品名GlassMax™〕を用いて各RNA を抽出した。oligo-dT をプライマーとし、M-MLV 逆転写酵素 (reverse transcriptase) を用いcDNAを作製した。得られた各cDNAを鋳型とし、D₄ 受容体DNAの第三細胞内領域を含む部分をPCR法により増幅した。アガロースゲル電気泳動を行った結果、それぞれ発現したRNAがD4.2およびD4.5であることを確認した。ここで得られたD4.2/pCEP4を含む形質転換細胞をD4.2/pCEP4-293細胞およびD4.2/pCEP4-CV細胞と、また、D4.5/pCEP4を含む形質転換細胞をD4.5/pCEP4-293細胞およびD4.5/pCEP4-CV細胞と称する。

(7) 薬物結合試験

得られた形質転換細胞のD₄受容体産生および性質を確認するため、各形質転換細胞の粗膜画分(P2画分)を調製し、〔³H〕スピペロン(第一化学薬品)と各種薬物(塩酸モサブラミン、ハロペリドール、ブロムペリドール、クロザピン、リスペリドン、クロルプロマジン、ラクロブリド)を加え、27°C、2時間反応させた。反応終了後、ワットマンGF/Cガラスフィルター(商品名)を通し、フィルター上に残存した放射活性を液体シンチレーションカウンター〔ベックマン(BECKMAN)社〕で測定した。非特異的結合量は、10 μMのハロペリドール存在下で求めた。各種薬物の50%抑制濃度(IC₅₀)を非線形回帰により算出し、D₄受容体の〔³H〕スピペロン結合に対する各種薬物の阻害定数(K_i値)を求めた。表49に形質転換細胞としてD4.2/pCEP4-293細胞を用いた場合の結果を示す。

表 49

薬物	K _i (nM) (平均値±標準偏差)
塩酸モサブラミン	3.3 ± 1.2
ハロペリドール	4.0 ± 0.65
ブロムペリドール	4.1 ± 0.25
クロザピン	26 ± 0.68
リスペリドン	11 ± 1.3
クロルプロマジン	34 ± 8.3
ラクロブリド	3200 ± 440

上記の結果から、得られたD4.2/pCEP4-293細胞、D4.2/pCEP4-CV細胞、D4.5/pCEP4-293細胞およびD4.5/pCEP4-CV細胞は、いずれも均一なD₄受

容体を発現し、継代培養により再現性よく大量にD₄受容体を調製することができた。したがって、本発明の化合物の薬理活性（D₄受容体に対する親和性）測定において上記細胞株を使用した。

実験例3：D₄受容体に対する親和性；³H-スピペロン結合

上記実験例2のD4.2/pCEP4-293細胞から得たD₄受容体発現細胞膜標本と³H-スピペロンを被験化合物存在下で27℃、2時間インキュベートした。反応終了後、ただちにワットマンGF/Bフィルター（商品名）で吸引濾過し、フィルター上の放射能活性を液体シンチレーションカウンターで測定した。非特異的結合量は10 μMハロペリドール存在下で求めた。試験化合物の50%抑制濃度（IC₅₀）を非線形回帰より算出し、阻害定数（K_i値）を求めた。

実験例1および実験例3の結果を表50に示す。

表 50

試験化合物の 実施例番号	受容体結合力 K_i (nM)	
	D_2	D_4
12	2700	1.7
15	> 1000*	8.3
18	> 1000*	0.52
21	> 1000*	9.0
24	> 1000*	5.6
27	> 1000*	2.0
32	> 1000*	3.3
71	> 1000*	2.6
96	1000	6.2
100	1500	10.0
103	> 1000*	8.3
114	1200	1.9
190	> 1000*	2.1
193	> 1000*	2.6

* : IC_{50} 値

以上の実験から本発明化合物は D_2 受容体よりも D_4 受容体により強い親和性を有することが確認された。

実験例4 : [^{35} S] GTP γ S 結合試験

ジャーナル・オブ・ニューロケミストリー (J. Neurochem.) Vol.63, No.1: 62-65(1994)に記載の C. Chabert らの方法に従い、被験物質の D_4 受容体アゴニスト・アンタゴニストの判別を行った。

D4.2/pCEP4-293細胞を、1mM EDTA, 3mM塩化マグネシウム, 100mM塩化ナトリウム, 0.1mM PMSF, 2 μ g/ml aprotinin, 1

0 μ g/ml leupeptine を含む 25 mM HEPES-NaOH 緩衝液 (pH8.0) 中で、グラス-テフロンホモジナイザーを用いて破碎し、遠心分離により膜画分を回収した。これを 1 mM EDTA, 3 mM 塩化マグネシウム, 100 mM 塩化ナトリウム, 0.5 mM dithiothreitol, 0.01% Lubrol PX を含む 25 mM HEPES-NaOH 緩衝液 (pH8.0) で懸濁し、GDP を終濃度 10 μ M になるように加え、0°C で 10 分間反応させた。次に被験物質を加え 37°C で 10 分間反応させた。反応終了後、アゴニストであるドパミンを終濃度 10^{-8} ~ 10^{-4} M になるように加え、さらに [^{35} S] GTP γ S (200,000 dpm/assay) を加えて 37°C で 30 分間反応させた。その後、反応懸濁液をワットマン GF/B フィルターで濾過し、そのフィルターを 25 mM 塩化マグネシウム, 100 mM 塩化ナトリウムを含む 20 mM トリス塩酸緩衝液 (pH8.0) で洗浄し、バイアルに入れ、ACS-II (アマシャム) シンチレーターを加え、放射線量を測定した。

その結果、ドパミンは濃度に依存して [^{35} S] GTP γ S の膜への結合を増加させ、ハロペリドール、クロザピンおよび被験物質 (実施例 12 および実施例 188 の化合物) はこの増加作用に濃度依存的に拮抗した。また、被験物質単独では [^{35} S] GTP γ S の膜への結合を増加させなかった。以上のことから、被験物質はハロペリドールやクロザピンと同様に、D₄ 受容体に対しアンタゴニストであることが示唆された。

実験例 5 : D₄ 受容体に対する親和性

1. 5 mM 塩化カルシウム、5 mM 塩化カリウム、120 mM 塩化ナトリウム、1 μ g/ml PMSF (フェニルメチルスルホニルフルオリド) を含む 50 mM トリス塩酸緩衝液 (pH7.4) 中、D₄ 受容体発現細胞膜標本と実施例 90 の化合物を 27°C、2 時間遮光してインキュベートした。なお、非特異的結合としては、終濃度 10 μ M のハロペリドールを使用した。インキュベート後、予め 0.1% ポリエチレンイミン処理した GF/B フィルターで濾過して反応を終了させ、シンチレーターを加え、 β 線量を測定した。

その結果を表 51 に示す。

表 5 1

濃度 (nM)	結合放射線値 (dpm)		非特異的結合 (%)
	全結合	非特異的結合	
0. 2	1 1 0 0	1 7 0	1 5
0. 4	2 0 3 0	3 3 0	1 6
1. 7	4 4 0 0	8 6 0	2 0

(実施例 90 の化合物 : 6 4 2 0 0 dpm/pmol)

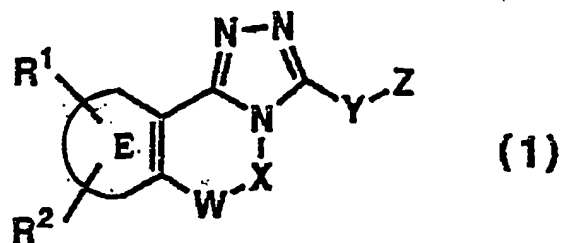
Scatchard 解析の結果、実施例 90 の化合物の D_4 受容体への親和性 (解離定数 : K_d 値) は、1. 1 nM であった。

産業上の利用可能性

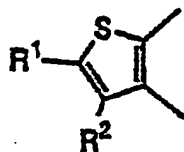
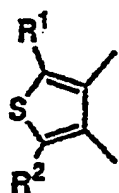
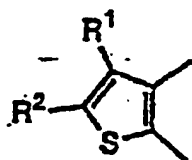
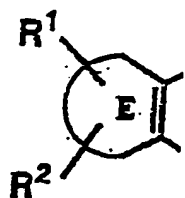
本発明の化合物、光学異性体またはその医薬上許容しうる塩は、 D_4 受容体に対し選択的かつ強い遮断作用を有する D_4 受容体アンタゴニストであるため、精神分裂病の急性期に特徴的な幻覚、妄想などを中心とした陽性症状のみならず、感情鈍麻や無為、自閉などの陰性症状に対しても効果を示す有用な抗精神病薬である。また、 D_2 受容体拮抗作用を有する従来の抗精神病薬を投与した場合に見られる錐体外路症状や内分泌異常といった副作用が軽減された抗精神病薬として期待される。本発明化合物は精神分裂病などの疾患の治療薬として用いることができる。また、その放射性活性物質 (ラジオリガンド) は、たとえば、生体各部位における D_4 受容体の結合試験、および *in vitro* における D_4 受容体に親和性を有する化合物のスクリーニングや、 D_4 受容体を標識したオートラジオグラフィーに用いることができ、 D_4 受容体と分裂病などの疾患の病因との関連を解明することや新規化合物を探索する上で、産業上有益な情報を得ることができる。

請求の範囲

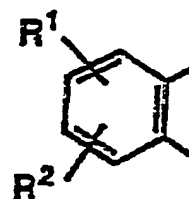
1. 一般式(1)



(式中、環E は下記の式：



または



で表されるチオフェンまたはベンゼンを示し、

R¹ および R² は同一または異なっていてもよく、それぞれ水素、ハロゲン、シアノ、ニトロ、アミノ、アシルアミノ、カルバモイル、アルキルカルバモイル、アルコキシカルボニル、アシル、アルキルアミノ、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ヒドロキシ、アシルオキシ、ヒドロキシアルキル、アシルオキシ

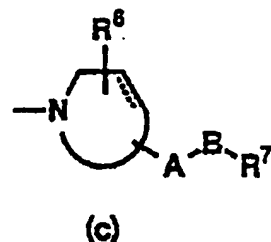
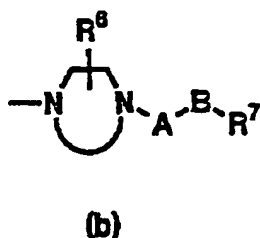
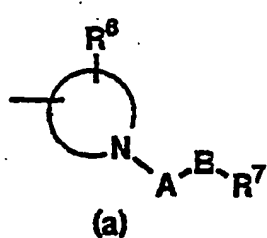
アルキル、アルコキシアルキル、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルスルフィニルまたはアルキルスルホニルを示し、

Wはメチレン、硫黄原子、SO、SO₂、酸素原子またはN-R³（式中、R³は水素、アルキル、フェナシル、または置換基を有してもよいアリールアルキルもしくはヘテロアリールアルキルを示す。）を示し、

Xはメチレン、エチレンまたはビニレンを示し、

Yは存在しないか、または炭素数1から8個を有する直鎖または分枝鎖状アルキレン鎖を示し、

Zは-NH₂、-NHR⁴（式中、R⁴はアルキル、シクロアルキル、置換基を有してもよいアリールアルキル、ヘテロアリールアルキルもしくは縮合ヘテロアリールアルキル、または置換基を有してもよいアリール、ヘテロアリールもしくは縮合ヘテロアリールを示す。）、-N(R⁴)(R⁵)（式中、R⁵はアルキル、シクロアルキル、置換基を有してもよいアリールアルキル、ヘテロアリールアルキルもしくは縮合ヘテロアリールアルキル、または置換基を有してもよいアリール、ヘテロアリールもしくは縮合ヘテロアリールを示し、R⁴は前記と同義。）、または式(a)、(b)もしくは(c)の環状アミン

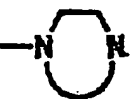


(式中、式(a)中の環状アミン



は環中にさらに酸素原子を有し

ていてもよく、ピロリジン、ピペリジンまたはモルホリンを示し、式(b)中

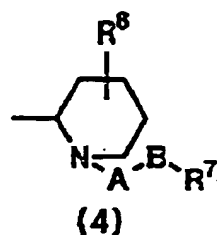
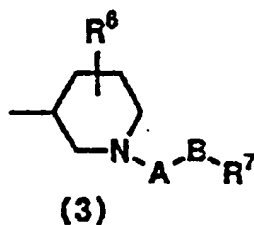
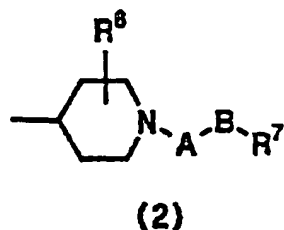
の環状アミン  は、ピペラジンまたはホモピペラジンを示し、式

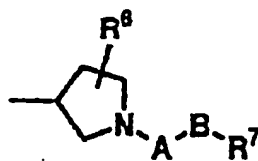
(c) 中の環状アミン  は環中にさらに酸素原子を有していてもよ

く、ピロリジン、ピペリジン、3, 6-ジヒドロ-2H-ピリジンまたはモルホリンを示し、実線と点線で表される結合は単結合または二重結合を示し、Aは存在しないか、または炭素数1から8個を有する直鎖または分枝鎖状アルキレン鎖を示し、Bは存在しないか、または硫黄原子、酸素原子、カルボニルもしくはヒドロキシメチルを示し、R⁶ は水素、ヒドロキシ、アルキルまたはアルコキシを示し、R⁷ は水素、置換基を有してもよいアリール、ヘテロアリールもしくは縮合ヘテロアリール、シクロアルキル、または置換基を有してもよいアリールアルキル、ヘテロアリールアルキルもしくは縮合ヘテロアリールアルキルを示す。)を示す。]

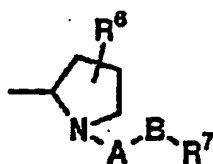
により表される縮合トリアゾール化合物、その光学異性体またはその医薬上許容しうる塩。

2. 一般式(1)のZにおいて、環状アミン(a)が、下記式(2)、(3)、(4)、(5)、(6)または(7)で表される環状アミンである請求の範囲第1項記載の縮合トリアゾール化合物、その光学異性体またはその医薬上許容しうる塩。

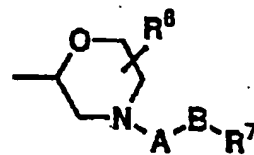




(5)



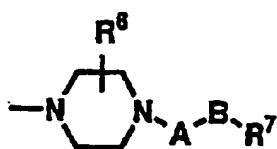
(6)



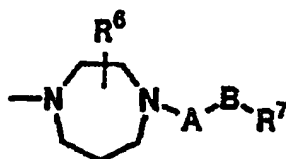
(7)

(式中の各記号は前記と同義)

3. 一般式(1)のZにおいて、環状アミン(b)が、下記式(8)または(9)で表される環状アミンである請求の範囲第1項記載の縮合トリアゾール化合物、その光学異性体またはその医薬上許容しうる塩。



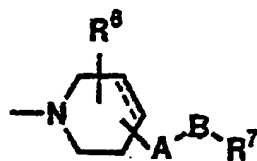
(8)



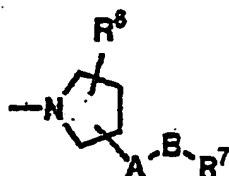
(9)

(式中の各記号は前記と同義)

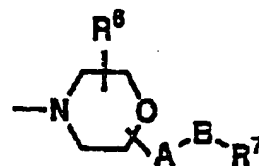
4. 一般式(1)のZにおいて、環状アミン(c)が、下記式(10)、(11)または(12)で表される環状アミンである請求の範囲第1項記載の縮合トリアゾール化合物、その光学異性体またはその医薬上許容しうる塩。



(10)



(11)



(12)

(式中の各記号は前記と同義)

5. 一般式(1)において、

R^1 は水素、ハロゲン、ニトロ、アミノ、アシル、アルキルアミノ、アルキルまたはアルコキシを示し；

R^2 は水素、ハロゲンまたはアルコキシを示し；

Wはメチレン、硫黄原子または酸素原子を示し；

Xはメチレン、エチレンまたはビニレンを示し；

Yは存在しないか、または炭素鎖1から3個を有する直鎖状アルキレン鎖を示し；

Zは式(a)、(b)または(c)により表される環状アミンを示す；

縮合トリアゾール化合物である請求の範囲第1項記載の縮合トリアゾール化合物、その光学異性体またはその医薬上許容しうる塩。

6. 一般式(1)において、

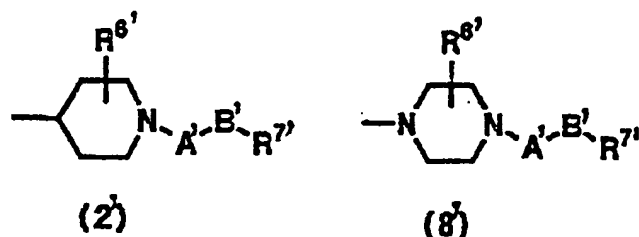
R^1 および R^2 はそれぞれ水素を示し；

Wはメチレン、硫黄原子または酸素原子を示し；

Xはメチレン、エチレンまたはビニレンを示し；

Yは存在しないか、または炭素鎖1から3個を有する直鎖状アルキレン鎖を示し；

Zは式(2')または式(8')



(式中、 A' は存在しないか、または炭素数1～4個を有する直鎖アルキレン鎖を示し、 B' は存在しないか、またはカルボニルを示し、 $R^{6'}$ は水素を示し、

R⁷ ' は置換基を有してもよいアリールまたはヘテロアリールを示す。)

により表される基を示す；

縮合トリアゾール化合物である請求の範囲第1項記載の縮合トリアゾール化合物、その光学異性体またはその医薬上許容しうる塩。

7. 3-(1-(2-(4-クロロフェニル)エチル)ピペリジン-4-イル)-6, 7-ジヒドロ-5H-1, 2, 4-トリアゾロ[3, 4-a][2]ベンゾアゼピン、

3-(1-(2-(4-クロロフェニル)エチル)ピペリジン-4-イル)-5, 6-ジヒドロ-1, 2, 4-トリアゾロ[4, 3-d][1, 4]ベンゾオキサゼピン、

3-(2-(4-(4-クロロフェニル)ピペラジン-1-イル)エチル)-5, 6-ジヒドロ-1, 2, 4-トリアゾロ[4, 3-d][1, 4]ベンゾオキサゼピン、

3-(2-(4-(3-クロロフェニル)ピペラジン-1-イル)エチル)-5, 6-ジヒドロ-1, 2, 4-トリアゾロ[4, 3-d][1, 4]ベンゾオキサゼピン、

3-(3-(4-(4-クロロフェニル)ピペラジン-1-イル)プロピル)-5, 6-ジヒドロ-1, 2, 4-トリアゾロ[4, 3-d][1, 4]ベンゾオキサゼピン、

3-(1-(2-(4-クロロフェニル)エチル)ピペリジン-4-イル)-1, 2, 4-トリアゾロ[4, 3-d][1, 4]ベンゾオキサゼピン、

3-(1-(2-(4-クロロフェニル)エチル)ピペリジン-4-イル)-5, 6-ジヒドロ-1, 2, 4-トリアゾロ[4, 3-d][1, 4]ベンゾチアゼピン、

3-(1-(2-(4-クロロフェニル)エチル)ピペリジン-4-イル)-5, 6-ジヒドロ-1, 2, 4-トリアゾロ[4, 3-a]イソキノリン、

3-(1-(2-(4-クロロフェニル)エチル)ピペリジン-4-イル)-

5, 6-ジヒドロ-1, 2, 4-トリアゾロ〔4, 3-d〕〔1, 4〕ベンゾチアゼピン 7, 7-ジオキシド、

5, 6-ジヒドロ-3-(2-(4-フェニルピペリジン-1-イル)エチル)-1, 2, 4-トリアゾロ〔4, 3-d〕〔1, 4〕ベンゾオキサゼピン、

3-(2-(4-(6-フルオロベンゾ〔d〕イソキサゾール-3-イル)ピペリジン-1-イル)エチル)-5, 6-ジヒドロ-1, 2, 4-トリアゾロ〔4, 3-d〕〔1, 4〕ベンゾオキサゼピン、

5, 6-ジヒドロ-3-(2-(3, 6-ジヒドロ-4-(2-ナフチル)-2H-ピリジン-1-イル)エチル)-1, 2, 4-トリアゾロ〔4, 3-d〕〔1, 4〕ベンゾオキサゼピンおよび

3-(2-(4-(4-クロロフェニル)ピペラジン-1-イル)エチル)-1, 2, 4-トリアゾロ〔4, 3-d〕〔1, 4〕ベンゾオキサゼピン

から選ばれる請求の範囲第1項記載の縮合トリアゾール化合物またはその医薬上許容しうる塩。

8, 6, 7-ジヒドロ-3-(1-(2-(4-クロロフェニル)エチル)ピペリジン-4-イル)-5H-チエノ〔3, 2-c〕-1, 2, 4-トリアゾロ〔4, 3-a〕アゼピン、

9-クロロ-6, 7-ジヒドロ-3-(1-(2-(4-クロロフェニル)エチル)ピペリジン-4-イル)-5H-チエノ〔3, 2-c〕-1, 2, 4-トリアゾロ〔4, 3-a〕アゼピン、

6, 7-ジヒドロ-3-(1-(2-(2-ナフチル)エチル)ピペリジン-4-イル)-5H-チエノ〔3, 2-c〕-1, 2, 4-トリアゾロ〔4, 3-a〕アゼピン、

3-(1-(2-(2-ナフチル)エチル)ピペリジン-4-イル)-5, 6-ジヒドロチエノ〔3, 2-f〕-1, 2, 4-トリアゾロ〔4, 3-d〕〔1, 4〕チアゼピン、

3-(1-(2-(4-クロロフェニル)エチル)ピペリジン-4-イル)-

5, 6-ジヒドロチエノ〔3, 2-f〕-1, 2, 4-トリアゾロ〔4, 3-d〕〔1, 4〕チアゼピン、

6, 7-ジヒドロ-3-(1-(4-(4-フルオロフェニル)-4-オキソブチル)ピペリジン-4-イル)-5H-チエノ〔3, 2-c〕-1, 2, 4-トリアゾロ〔4, 3-a〕アゼピン、

3-(1-(4-(4-フルオロフェニル)-4-オキソブチル)ピペリジン-4-イル)-5, 6-ジヒドロチエノ〔3, 2-f〕-1, 2, 4-トリアゾロ〔4, 3-d〕〔1, 4〕チアゼピン、

5, 6-ジヒドロ-3-(1-(2-(4-クロロフェニル)エチル)ピペリジン-4-イル)チエノ〔2, 3-f〕-1, 2, 4-トリアゾロ〔4, 3-d〕〔1, 4〕オキサゼピン、

5, 6-ジヒドロ-3-(1-(2-(2-ナフチル)エチル)ピペリジン-4-イル)チエノ〔2, 3-f〕-1, 2, 4-トリアゾロ〔4, 3-d〕〔1, 4〕オキサゼピン、

5, 6-ジヒドロ-3-(1-(4-(4-フルオロフェニル)-4-オキソブチル)ピペリジン-4-イル)チエノ〔2, 3-f〕-1, 2, 4-トリアゾロ〔4, 3-d〕〔1, 4〕オキサゼピン

6, 7-ジヒドロ-3-(2-(4-(4-クロロフェニル)ピペラジン-1-イル)エチル)-5H-チエノ〔3, 2-c〕-1, 2, 4-トリアゾロ〔4, 3-a〕アゼピン、

6, 7-ジヒドロ-3-(3-(4-(4-クロロフェニル)ピペラジン-1-イル)プロピル)-5H-チエノ〔3, 2-c〕-1, 2, 4-トリアゾロ〔4, 3-a〕アゼピンおよび

3-(2-(4-(4-クロロフェニル)ピペラジン-1-イル)エチル)-5, 6-ジヒドロチエノ〔3, 2-f〕-1, 2, 4-トリアゾロ〔4, 3-d〕〔1, 4〕チアゼピン

から選ばれる請求の範囲第1項記載の縮合トリアゾール化合物またはその医薬上

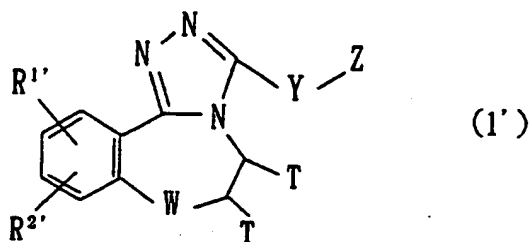
許容しうる塩。

9. 請求の範囲第1項記載の縮合トリアゾール化合物、その光学異性体またはその医薬上許容しうる塩と製薬上許容しうる担体を含む医薬組成物。

10. 請求の範囲第1項記載の縮合トリアゾール化合物、その光学異性体またはその医薬上許容しうる塩を含む医薬。

1.1. 抗精神病薬である請求の範囲第10項記載の医薬。

1.2. 一般式(1')



〔式中、 $R^{1'}$ および $R^{2'}$ は同一または異なってもよく、それぞれ水素、ハロゲン、シアノ、ニトロ、アミノ、アシルアミノ、カルバモイル、アルキルカルバモイル、アルコキシカルボニル、アシル、アルキルアミノ、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ヒドロキシ、アシルオキシ、ヒドロキシアルキル、アシルオキシアルキル、アルコキシアルキル、アルキル、アルケニル、アルキニルまたはアルコキシを示し、

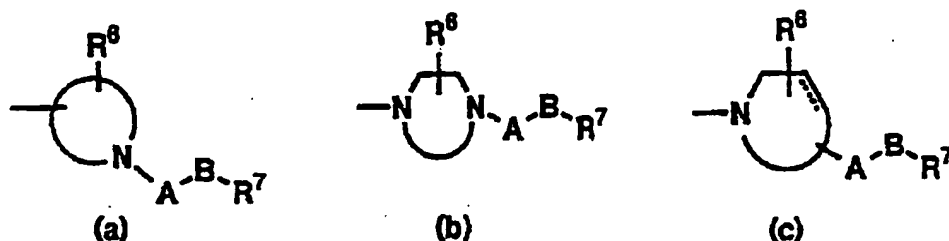
Wはメチレン、酸素原子または $N-R^3$ (式中、 R^3 は水素、アルキル、フェナシル、または置換基を有してもよいアリールアルキルもしくはヘテロアリールアルキルを示す。)を示し、

Tはトリチウムを示し、

Yは存在しないか、または炭素数1から8個を有する直鎖または分枝鎖状アルキレン鎖を示し、

Zは $-NH_2$ 、 $-NHR^4$ (式中、 R^4 はアルキル、シクロアルキル、置換基を有してもよいアリールアルキル、ヘテロアリールアルキルもしくは縮合ヘテロ

アリールアルキル、または置換基を有してもよいアリール、ヘテロアリールもしくは縮合ヘテロアリールを示す。)、 $-N(R^4)(R^5)$ (式中、 R^5 はアルキル、シクロアルキル、置換基を有してもよいアリールアルキル、ヘテロアリールアルキルもしくは縮合ヘテロアリールアルキル、または置換基を有してもよいアリール、ヘテロアリールもしくは縮合ヘテロアリールを示し、 R^4 は前記と同義。)、または式 (a)、(b) もしくは式 (c) の環状アミン



(式中、式 (a) 中の環状アミン は環中にさらに酸素原子を有し

ていてもよく、ピロリジン、ピペリジンまたはモルホリンを示し、式 (b) 中の

環状アミン はピペラジンまたはホモピペラジンを示し、式

(c) 中の環状アミン は環中にさらに酸素原子を有していてもよ

く、ピロリジン、ピペリジン、3, 6-ジヒドロ-2H-ピリジンまたはモルホリンを示し、実線と点線で表される結合は単結合または二重結合を示し、Aは存在しないか、または炭素数1から8個を有する直鎖または分枝鎖状アルキレン鎖を示し、Bは存在しないか、または硫黄原子、酸素原子、カルボニルもしくはヒドロキシメチルを示し、 R^6 は水素、ヒドロキシ、アルキルまたはアルコキシを示し、 R^7 は水素、置換基を有してもよいアリール、ヘテロアリールもしくは縮

合ヘテロアリール、シクロアルキル、または置換基を有してもよいアリールアルキル、ヘテロアリールアルキルもしくは縮合ヘテロアリールアルキルを示す。)を示す。]

により表される放射性縮合トリアゾール化合物、その光学異性体またはその塩。

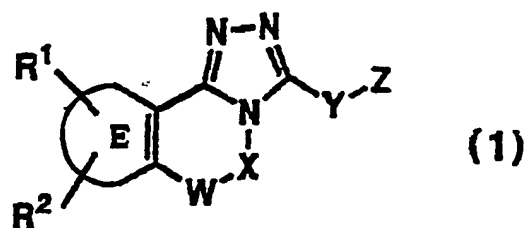
13. 3-(2-(4-(4-クロロフェニル)ピペラジン-1-イル)エチル)-5,6-ジトリチウム-1,2,4-トリアゾロ〔4,3-d〕〔1,4〕ベンゾオキサゼピンである請求の範囲第12項記載の放射性縮合トリアゾール化合物またはその塩。

14. 請求の範囲第12項記載の放射性縮合トリアゾール化合物またはその塩からなるD₄受容体リガンド。

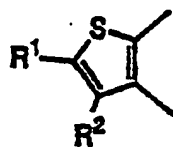
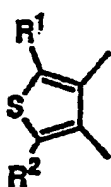
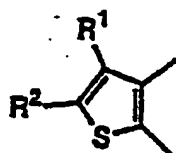
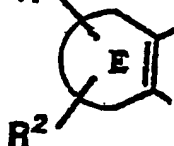
15. 請求の範囲第12項記載の放射性縮合トリアゾール化合物またはその塩を用いることを特徴とするヒトまたは動物のD₄受容体を標識する方法。

補正書の請求の範囲

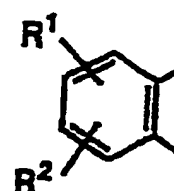
[1996年12月24日(24.12.96)国際事務局受理：出願当初の請求の範囲1が補正された；他の請求の範囲は変更なし。(3頁)]



(式中、環E R^1 は下記の式：



または



で表されるチオフエンまたはベンゼンを示し、

R^1 および R^2 は同一または異なってもよく、それぞれ水素、ハロゲン、シアノ、ニトロ、アミノ、アシルアミノ、カルバモイル、アルキルカルバモイル、アルコキシカルボニル、アシル、アルキルアミノ、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ヒドロキシ、アシルオキシ、ヒドロキシアルキル、アシルオキシ

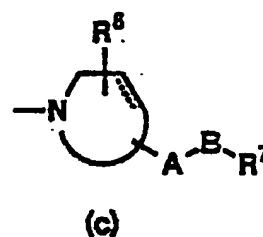
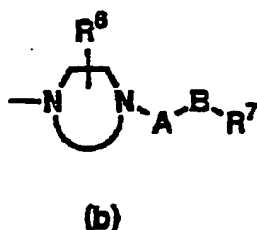
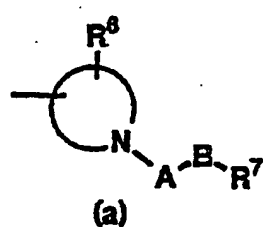
アルキル、アルコキシアリル、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルスルフィニルまたはアルキルスルホニルを示し、

Wはメチレン、硫黄原子、SO、SO₂、酸素原子またはN-R³（式中、R³は水素、アルキル、フェナシル、または置換基を有してもよいアリアルアルキルもしくはヘテロアリアルアルキルを示す。）を示し、

Xはメチレン、エチレンまたはビニレンを示し、

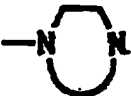
Yは存在しないか、または炭素数1から8個を有する直鎖または分枝鎖状アルキレン鎖を示し、

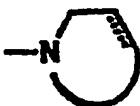
Zは-NH₂、-NHR⁴（式中、R⁴はアルキル、シクロアルキル、置換基を有してもよいアリアルアルキル、ヘテロアリアルアルキルもしくは縮合ヘテロアリアルアルキル、または置換基を有してもよいアリアル、ヘテロアリアルもしくは縮合ヘテロアリアルを示す。）、-N(R⁴)(R⁵)（式中、R⁵はアルキル、シクロアルキル、置換基を有してもよいアリアルアルキル、ヘテロアリアルアルキルもしくは縮合ヘテロアリアルアルキル、または置換基を有してもよいアリアル、ヘテロアリアルもしくは縮合ヘテロアリアルを示し、R⁴は前記と同義。）、または式(a)、(b)もしくは(c)の環状アミン



(式中、式(a)中の環状アミン  は環中にさらに酸素原子を有し

ていてもよく、ピロリジン、ピペリジンまたはモルホリンを示し、式(b)中

の環状アミン  は、ピペラジンまたはホモピペラジンを示し、式

(c) 中の環状アミン  は環中にさらに酸素原子を有していてもよ

く、ピロリジン、ピペリジン、3, 6-ジヒドロ-2H-ピリジンまたはモルホリンを示し、実線と点線で表される結合は単結合または二重結合を示し、Aは存在しないか、または炭素数1から8個を有する直鎖または分枝鎖状アルキレン鎖を示し、Bは存在しないか、または硫黄原子、酸素原子、カルボニルもしくはヒドロキシメチルを示し、R⁶ は水素、ヒドロキシ、アルキルまたはアルコキシを示し、R⁷ は水素、置換基を有してもよいアリール、ヘテロアリールもしくは縮合ヘテロアリール、シクロアルキル、または置換基を有してもよいアリールアルキル、ヘテロアリールアルキルもしくは縮合ヘテロアリールアルキルを示す。)を示す。ただし、環Eがベンゼンを示し、Wがメチレンを示し、かつXがメチレンを示すとき、-Y-Zはピロリジニルメチル、アミノ、アミノアルキル、アルキルアミノ、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノ、ジアルキルアミノアルキル、ピペリジニルまたはモルホリニルである場合を除く。]

により表される縮合トリアゾール化合物、その光学異性体またはその医薬上許容しうる塩。

2. 一般式(1)のZにおいて、環状アミン(a)が、下記式(2)、(3)、(4)、(5)、(6)または(7)で表される環状アミンである請求の範囲第1項記載の縮合トリアゾール化合物、その光学異性体またはその医薬上許容しうる塩。

